

Anhang 4-G

Separate Darstellungen zum 1. Datenschnitt, zu Subgruppenanalysen des 2. Datenschnitts und zum 3. Datenschnitt

Alpelisib (Piqray®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 4A Anhang 4-G

Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie (siehe Abschnitt 5.1)

Stand: 30.08.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	13
4.7 Separate Darstellungen zur SOLAR-1-Studie	55
4.7.1 SOLAR-1-Studie: 1. Datenschnitt vom 12. Juni 2018	55
4.7.1.1 Gesamtüberleben (OS) – 1. Datenschnitt	55
4.7.1.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – 1. Datenschnitt	57
4.7.1.3 Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – 1. Datenschnitt	59
4.7.1.4 Krankheitssymptomatik (BPI-SF) – 1. Datenschnitt	65
4.7.1.5 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – 1. Datenschnitt	68
4.7.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität operationalisiert als EORTC QLQ-C30 – 1. Datenschnitt	70
4.7.1.7 Verträglichkeit – 1. Datenschnitt	75
4.7.2 Interaktionsterme für Subgruppenanalysen – 1. Datenschnitt	172
4.7.3 Subgruppenanalysen – 1. Datenschnitt	203
4.7.3.1 Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben (OS) – 1. Datenschnitt	203
4.7.3.2 Subgruppenanalysen zum Progressionsfreien Überleben (PFS) – 1. Datenschnitt	203
4.7.3.3 Subgruppenanalysen zur Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – 1. Datenschnitt	204
4.7.3.4 Subgruppenanalysen zur Krankheitssymptomatik: BPI-SF – 1. Datenschnitt	213
4.7.3.5 Subgruppenanalysen zum Gesundheitszustand: EQ-5D VAS – 1. Datenschnitt	215
4.7.3.6 Subgruppenanalysen zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – 1. Datenschnitt	220
4.7.3.7 Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – 1. Datenschnitt	229
4.7.3.8 Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen – 1. Datenschnitt	269
4.7.4 Subgruppenanalysen zu Merkmalen ohne signifikanten Interaktionsterm (2. Datenschnitt)	274
4.7.4.1 Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben (OS) – 2. Datenschnitt	274
4.7.4.2 Subgruppenanalysen zum Progressionsfreien Überleben (PFS) – 2. Datenschnitt	281
4.7.4.3 Subgruppenanalysen zur Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – 2. Datenschnitt	288
4.7.4.4 Subgruppenanalysen zur Krankheitssymptomatik: BPI-SF – 2. Datenschnitt	383
4.7.4.5 Subgruppenanalysen zum Gesundheitszustand: EQ-5D VAS – 2. Datenschnitt	416
4.7.4.6 Subgruppenanalysen zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – 2. Datenschnitt	437
4.7.4.7 Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – 2. Datenschnitt	502

4.7.4.7.1	Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse: 2. Datenschnitt.....	502
4.7.4.7.2	Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4): 2. Datenschnitt.....	510
4.7.4.7.3	Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: 2. Datenschnitt.....	518
4.7.4.7.4	Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten: 2. Datenschnitt.....	527
4.7.4.7.5	Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse nach SOC: 2. Datenschnitt.....	535
4.7.4.7.6	Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse nach PT: 2. Datenschnitt.....	655
4.7.4.7.7	Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: 2. Datenschnitt.....	881
4.7.5	SOLAR-1-Studie: 3. Datenschnitt vom 23. April 2020.....	923
4.7.5.1	Gesamtüberleben (OS), erste antineoplastische Therapien nach Absetzen der Studienmedikation und progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2) – 3. Datenschnitt.....	930
4.7.5.2	Progressionsfreies Überleben (PFS), Tumoransprechen und Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – 3. Datenschnitt.....	930
4.7.5.3	Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – 3. Datenschnitt.....	937
4.7.5.4	Krankheitssymptomatik (BPI-SF) – 3. Datenschnitt.....	982
4.7.5.5	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – 3. Datenschnitt.....	1000
4.7.5.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität operationalisiert als EORTC QLQ- C30 – 3. Datenschnitt.....	1009
4.7.5.7	Verträglichkeit – 3. Datenschnitt.....	1045
4.7.6	Interaktionsterme für Subgruppenanalysen – 3. Datenschnitt.....	1174
4.7.7	Subgruppenanalysen – 3. Datenschnitt.....	1208
4.7.7.1	Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben (OS) – 3. Datenschnitt.....	1208
4.7.7.2	Subgruppenanalysen zum Progressionsfreien Überleben (PFS) – 3. Datenschnitt.....	1208
4.7.7.3	Subgruppenanalysen zur Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – 3. Datenschnitt.....	1211
4.7.7.4	Subgruppenanalysen zur Krankheitssymptomatik: BPI-SF – 3. Datenschnitt.....	1223
4.7.7.5	Subgruppenanalysen zum Gesundheitszustand: EQ-5D VAS – 3. Datenschnitt.....	1227
4.7.7.6	Subgruppenanalysen zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – 3. Datenschnitt.....	1233
4.7.7.7	Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – 3. Datenschnitt.....	1245
4.7.7.8	Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen – 3. Datenschnitt.....	1295
4.7.8	Subgruppenanalysen zu Merkmalen ohne signifikanten Interaktionsterm (3. Datenschnitt).....	1304
4.7.8.1	Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben (OS) – 3. Datenschnitt.....	1304
4.7.8.2	Subgruppenanalysen zum Progressionsfreien Überleben (PFS) – 3. Datenschnitt.....	1311

4.7.8.3	Subgruppenanalysen zur Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – 3. Datenschnitt	1318
4.7.8.4	Subgruppenanalysen zur Krankheitssymptomatik: BPI-SF – 3. Datenschnitt	1405
4.7.8.5	Subgruppenanalysen zum Gesundheitszustand: EQ-5D VAS – 3. Datenschnitt	1438
4.7.8.6	Subgruppenanalysen zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – 3. Datenschnitt	1459
4.7.8.7	Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – 3. Datenschnitt.....	1524
4.7.8.7.1	Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse: 3. Datenschnitt.....	1524
4.7.8.7.2	Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4): 3. Datenschnitt.....	1532
4.7.8.7.3	Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: 3. Datenschnitt.....	1540
4.7.8.7.4	Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten: 3. Datenschnitt	1548
4.7.8.7.5	Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse nach SOC: 3. Datenschnitt	1556
4.7.8.7.6	Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse nach PT: 3. Datenschnitt	1730
4.7.8.7.7	Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: 3. Datenschnitt	1963

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (1. Datenschnitt 12. Juni 2018).....	55
Tabelle 4-2: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (1. Datenschnitt 12. Juni 2018).....	57
Tabelle 4-3: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (1. Datenschnitt 12. Juni 2018).....	59
Tabelle 4-4: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (1. Datenschnitt 12. Juni 2018).....	65
Tabelle 4-5: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (1. Datenschnitt 12. Juni 2018).....	68
Tabelle 4-6: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Zeit bis zur Verschlechterung (1. Datenschnitt 12. Juni 2018).....	70
Tabelle 4-7: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads (1. Datenschnitt 12. Juni 2018).....	75
Tabelle 4-8: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse (SOC) (1. Datenschnitt 12. Juni 2018).....	76
Tabelle 4-9: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) (SOC) (1. Datenschnitt 12. Juni 2018).....	82
Tabelle 4-10: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC) (1. Datenschnitt 12. Juni 2018).....	84
Tabelle 4-11: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse (PT) (1. Datenschnitt 12. Juni 2018) ..	86
Tabelle 4-12: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3-4) (PT) (1. Datenschnitt 12. Juni 2018).....	102
Tabelle 4-13: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (PT) (1. Datenschnitt 12 Juni 2018).....	104
Tabelle 4-14: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch* führten (SOC) (1. Datenschnitt vom 12. Juni 2018).....	105
Tabelle 4-15: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch* führten (PT).....	107

Tabelle 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Gesamtraten) (1. Datenschnitt 12. Juni 2018)	109
Tabelle 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (CTCAE-Grad 3/4) (1. Datenschnitt 12. Juni 2018)	111
Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Schwerwiegende UE) (1. Datenschnitt 12. Juni 2018)	113
Tabelle 4-19: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen zu Wirksamkeitsendpunkten: Effektmodifikatoren zu Demographie-Parametern (SOLAR-1). 172	
Tabelle 4-20: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen zu Wirksamkeitsendpunkten: Effektmodifikatoren zur Therapiehistorie (SOLAR-1).....	174
Tabelle 4-21: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen zu Wirksamkeitsendpunkten: Effektmodifikatoren zu Metastasen (SOLAR-1)	176
Tabelle 4-22: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen zu Wirksamkeitsendpunkten: Effektmodifikatoren zu Erkrankungs-Charakteristika bzgl. Hormonrezeptorstatus, PIK3CA-Mutation und Verlust der PTEN-Expression (SOLAR-1) 178	
Tabelle 4-23: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von Verträglichkeitsendpunkten (UE nach SOC/PT nur bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation): Effektmodifikatoren zu Demographie-Parametern (SOLAR-1). 180	
Tabelle 4-24: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von Verträglichkeitsendpunkten (UE nach SOC/PT nur bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation): Effektmodifikatoren zur Therapiehistorie (SOLAR-1).....	183
Tabelle 4-25: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von Verträglichkeitsendpunkten (UE nach SOC/PT nur bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation): Effektmodifikatoren zu Metastasen (SOLAR-1)	186
Tabelle 4-26: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von Verträglichkeitsendpunkten (UE nach SOC/PT nur bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation): Effektmodifikatoren zu Erkrankungs-Charakteristika bzgl. Hormonrezeptorstatus, PIK3CA-Mutation und Verlust der PTEN-Expression (SOLAR-1) 189	
Tabelle 4-27: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von schweren (CTCAE-Grad 3/4) oder schwerwiegenden UE nach SOC/PT bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation: Effektmodifikatoren zu Demographie-Parametern (SOLAR-1).....	192
Tabelle 4-28: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von schweren (CTCAE-Grad 3/4) oder schwerwiegenden UE nach SOC/PT bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation: Effektmodifikatoren zur Therapiehistorie (SOLAR-1). 193	
Tabelle 4-29: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von schweren (CTCAE-Grad 3/4) oder schwerwiegenden UE nach SOC/PT bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation: Effektmodifikatoren zu Metastasen (SOLAR-1)	194
Tabelle 4-30: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von schweren (CTCAE-Grad 3/4) oder schwerwiegenden UE nach SOC/PT bei statistisch signifikantem	

Ergebnis in der Gesamtpopulation: Effektmodifikatoren zu Erkrankungs-Charakteristika bzgl. Hormonrezeptorstatus, PIK3CA-Mutation und Verlust der PTEN-Expression (SOLAR-1).....	195
Tabelle 4-31: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von unerwünschten Ereignissen (UE) von besonderem Interesse: Effektmodifikatoren zu Demographie-Parametern (SOLAR-1)	196
Tabelle 4-32: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von unerwünschten Ereignissen (UE) von besonderem Interesse: Effektmodifikatoren zur Therapiehistorie (SOLAR-1).....	198
Tabelle 4-33: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von unerwünschten Ereignissen (UE) von besonderem Interesse: Effektmodifikatoren zu Metastasen (SOLAR-1).....	200
Tabelle 4-34: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von unerwünschten Ereignissen (UE) von besonderem Interesse: Effektmodifikatoren zu Erkrankungs-Charakteristika bzgl. Hormonrezeptorstatus, PIK3CA-Mutation und Verlust der PTEN-Expression (SOLAR-1).....	202
Tabelle 4-35: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen.....	204
Tabelle 4-36: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik: BPI-SF“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen.....	213
Tabelle 4-37: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen.....	215
Tabelle 4-38: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesundheitsbezogenen Lebensqualität EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen.....	220
Tabelle 4-39: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads: Ergebnisse der Subgruppen mit signifikantem Interaktionsterm	229
Tabelle 4-40: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen zu Merkmalen mit signifikantem Interaktionsterm beim 1. Datenschnitt (Datenschnitt 12. Juni 2018)	269
Tabelle 4-41: Ausmaß des Zusatznutzens Alpelisib + Fulvestrant vs. Fulvestrant	923
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)	931
Tabelle 4-43: „Tumoransprechen“ in der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Gesamtpopulation.....	933
Tabelle 4-44: „Tumoransprechen“ in der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe „Baseline-ECOG-PS 1“	934
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	935

Tabelle 4-46: Anteil der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen zur „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-C30) in Relation zu den in der Studie befindlichen Patientinnen (verschiedene Zeitfenster)*	937
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	939
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT: Werte im Studienverlauf*	947
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Übelkeit/Erbrechen“ aus RCT: Werte im Studienverlauf*	949
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Schmerzen“ aus RCT: Werte im Studienverlauf*	951
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Dyspnoe“ aus RCT: Werte im Studienverlauf*	953
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Schlaflosigkeit“ aus RCT: Werte im Studienverlauf*	955
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT: Werte im Studienverlauf*	957
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Obstipation“ aus RCT: Werte im Studienverlauf*.....	959
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Diarrhoe“ aus RCT: Werte im Studienverlauf*	961
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Fatigue“ RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*	963
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Übelkeit/Erbrechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*	965
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Schmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*	967
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Dyspnoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*	969
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Schlaflosigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse* ..	971
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse* ..	973
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*	975
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*	977
Tabelle 4-64: Anteil der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen zur „Krankheitssymptomatik (BPI-SF)“ in Relation zu den in der Studie befindlichen Patientinnen (verschiedene Zeitfenster)*	982

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	984
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Stärkster Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*	987
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Schmerz-Schweregrad-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*	989
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Schmerz-Interferenz-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*	991
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Stärkster Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*	993
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Schmerz-Schweregrad-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse* ...	995
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Schmerz-Interferenz-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*	997
Tabelle 4-72: Anteil der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen zur „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ in Relation zu den in der Studie befindlichen Patientinnen (verschiedene Zeitfenster)*	1000
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1002
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*	1005
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*	1007
Tabelle 4-76: Anteil der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen zur „Gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30) in Relation zu den in der Studie befindlichen Patientinnen (verschiedene Zeitfenster)	1009
Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Zeit bis zur Verschlechterung (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1011
Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*	1017
Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*	1019
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*	1021

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*	1023
Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*	1025
Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*	1027
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*	1029
Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*	1031
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*	1033
Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*	1035
Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*	1037
Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*	1039
Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1045
Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse (SOC) (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1048
Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) (SOC) (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1058
Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC) (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1062
Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse (PT) (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1064

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3-4) (PT) (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1089
Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (PT) (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1092
Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch* führten (SOC) (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1093
Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch* führten (PT) (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1095
Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Gesamtraten) (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1097
Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (CTCAE-Grad 3/4) (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1102
Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Schwerwiegende UE) (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1106
Tabelle 4-102: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen zu Wirksamkeitsendpunkten: Effektmodifikatoren zu Demographie-Parametern (SOLAR-1).....	1174
Tabelle 4-103: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen zu Wirksamkeitsendpunkten: Effektmodifikatoren zur Therapiehistorie (SOLAR-1).....	1176
Tabelle 4-104: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen zu Wirksamkeitsendpunkten: Effektmodifikatoren zu Metastasen (SOLAR-1)	1178
Tabelle 4-105: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen zu Wirksamkeitsendpunkten: Effektmodifikatoren zu Erkrankungs-Charakteristika bzgl. Hormonrezeptorstatus, PIK3CA-Mutation und Verlust der PTEN-Expression (SOLAR-1).....	1180
Tabelle 4-106: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von Verträglichkeitsendpunkten (UE nach SOC/PT nur bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation): Effektmodifikatoren zu Demographie-Parametern (SOLAR-1).....	1182
Tabelle 4-107: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von Verträglichkeitsendpunkten (UE nach SOC/PT nur bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation): Effektmodifikatoren zur Therapiehistorie (SOLAR-1).....	1185
Tabelle 4-108: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von Verträglichkeitsendpunkten (UE nach SOC/PT nur bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation): Effektmodifikatoren zu Metastasen (SOLAR-1)	1188
Tabelle 4-109: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von Verträglichkeitsendpunkten (UE nach SOC/PT nur bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation): Effektmodifikatoren zu Erkrankungs-Charakteristika bzgl.	

Hormonrezeptorstatus, PIK3CA-Mutation und Verlust der PTEN-Expression (SOLAR-1).....	1191
Tabelle 4-110: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von schweren (CTCAE-Grad 3/4) oder schwerwiegenden UE nach SOC/PT bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation: Effektmodifikatoren zu Demographie-Parametern (SOLAR-1).....	1194
Tabelle 4-111: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von schweren (CTCAE-Grad 3/4) oder schwerwiegenden UE nach SOC/PT bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation: Effektmodifikatoren zur Therapiehistorie (SOLAR-1).....	1196
Tabelle 4-112: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von schweren (CTCAE-Grad 3/4) oder schwerwiegenden UE nach SOC/PT bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation: Effektmodifikatoren zu Metastasen (SOLAR-1)	1197
Tabelle 4-113: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von schweren (CTCAE-Grad 3/4) oder schwerwiegenden UE nach SOC/PT bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation: Effektmodifikatoren zu Erkrankungs-Charakteristika bzgl. Hormonrezeptorstatus, PIK3CA-Mutation und Verlust der PTEN-Expression (SOLAR-1).....	1198
Tabelle 4-114: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von unerwünschten Ereignissen (UE) von besonderem Interesse: Effektmodifikatoren zu Demographie-Parametern (SOLAR-1)	1200
Tabelle 4-115: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von unerwünschten Ereignissen (UE) von besonderem Interesse: Effektmodifikatoren zur Therapiehistorie (SOLAR-1).....	1202
Tabelle 4-116: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von unerwünschten Ereignissen (UE) von besonderem Interesse: Effektmodifikatoren zu Metastasen (SOLAR-1).....	1204
Tabelle 4-117: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von unerwünschten Ereignissen (UE) von besonderem Interesse: Effektmodifikatoren zu Erkrankungs-Charakteristika bzgl. Hormonrezeptorstatus, PIK3CA-Mutation und Verlust der PTEN-Expression (SOLAR-1).....	1206
Tabelle 4-118: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „PFS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen.....	1208
Tabelle 4-119: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse zu Subgruppen ..	1211
Tabelle 4-120: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik: BPI-SF“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen....	1223
Tabelle 4-121: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen	1227
Tabelle 4-122: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesundheitsbezogenen Lebensqualität EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen.....	1233

Tabelle 4-123: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads: Ergebnisse der Subgruppen mit signifikantem Interaktionsterm.....	1245
Tabelle 4-124: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen zu Merkmalen mit signifikantem Interaktionsterm	1295
Tabelle 4-125: Übersicht zu Subgruppenanalysen bzgl. des Merkmals Baseline-ECOG-PS	1302

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12. Juni 2018)	56
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	58
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12. Juni 2018)	61
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Übelkeit/Erbrechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12. Juni 2018)	61
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Schmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12. Juni 2018)	62
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Dyspnoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12. Juni 2018)	62
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Schlaflosigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12. Juni 2018)	63
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12. Juni 2018)	63
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12. Juni 2018)	64
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12. Juni 2018)	64
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Stärkster Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	66
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Schmerz-Schweregrad-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12. Juni 2018)	66
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Schmerz-Interferenz-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12. Juni 2018)	67
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): 7 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	69

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): 10 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12. Juni 2018)	69
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	71
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	72
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12. Juni 2018)	72
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	73
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Kognitive Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	73
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Soziale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12. Juni 2018)	74
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	115
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	116
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	116
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	117
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	117
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Kardiale Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	118
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Augenerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	118

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	119
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	119
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	120
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Verletzungen, Vergiftungen und Komplikationen bei Eingriffen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	120
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	121
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	121
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	122
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Psychiatrische Störungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	122
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	123
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	123
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der des reproduktiven Systems oder der Brust (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	124
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	124
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gefäßerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	125
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Untersuchungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	125

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	126
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	126
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	127
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Untersuchungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	127
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	128
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	128
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	129
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Gefäßerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	129
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gastrointestinale Erkrankungen (SOC, schwerwiegende UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	130
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwerwiegende UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	130
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwerwiegende UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	131
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, schwerwiegende UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	131
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, schwerwiegende UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	132
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Bauchschmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	132

Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Alanin-Aminotransferase erhöht (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	133
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Alopezie (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	133
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Anämie (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	134
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gelenkschmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	134
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Aspartat-Aminotransferase erhöht (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	135
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Asthenie/Schwäche (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	135
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Rückenschmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	136
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Serumkreatinin erhöht (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	136
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Husten (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	137
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Appetitabnahme (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	137
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Diarrhoe (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	138
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Mundtrockenheit (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	138
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Trockene Haut (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	139
Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Geschmackssinnstörung (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	139

Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Dyspepsie/Verdauungsstörungen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	140
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Dyspnoe (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	140
Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Fatigue (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	141
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gamma-Glutamyltransferase erhöht (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	141
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Kopfschmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	142
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hyperglykämie (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	142
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hypertonie (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	143
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hypokalämie (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	143
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schlaflosigkeit (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	144
Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schleimhautentzündung (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	144
Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Übelkeit (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	145
Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Periphere Ödeme (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	145
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Juckreiz (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	146
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Fieber (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	146

Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Exanthem/Hautausschlag (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	147
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Makulopapulöser Hautausschlag (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	147
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Stomatitis (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	148
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Harnwegsinfektion (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	148
Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erbrechen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	149
Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gewichtsabnahme (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	149
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Obstipation (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	150
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Aphthöse Uzeration (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	150
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Nasopharyngitis (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	151
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektion des oberen Respirationstrakts (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	151
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Lipase erhöht (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	152
Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Extremitätenschmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	152
Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Muskelspasmen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	153
Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Myalgien (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	153

Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Muskuloskelettale Schmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	154
Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwindel (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	154
Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Lymphödem (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	155
Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Aufsteigende Hitze (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	155
Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Diarrhoe (PT, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	156
Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gammaglutamyltransferase erhöht (PT, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	156
Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hyperglykämie (PT, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	157
Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hypokalämie (PT, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	157
Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Lipase erhöht (PT, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	158
Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Exanthem/Hautausschlag (PT, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	158
Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Makulopapulöser Hautausschlag (PT, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	159
Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hyperglykämie (PT, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	159
Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gastrointestinale Toxizität (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	160
Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gastrointestinale Toxizität (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	160

Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gastrointestinale Toxizität (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	161
Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hyperglykämie (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	161
Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hyperglykämie (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	162
Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hyperglykämie (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	162
Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Exanthem/Hautausschlag (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)	163
Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Exanthem/Hautausschlag (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	163
Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Exanthem/Hautausschlag (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	164
Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	164
Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	165
Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	165
Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Pankreatitis (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	166
Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Pankreatitis (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	166
Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Pneumonitis (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	167

Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Pneumonitis (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	167
Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Pneumonitis (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	168
Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere kutane Reaktionen (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	168
Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere kutane Reaktionen (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	169
Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere kutane Reaktionen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	169
Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Osteonekrose des Kiefers (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	170
Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Osteonekrose des Kiefers (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	170
Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Osteonekrose des Kiefers (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018).....	171
Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Lungen- und/oder Lebermetastasen „ja“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)	206
Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Lungen- und/oder Lebermetastasen „nein“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)	206
Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe viszerale Erkrankung „ja“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	207
Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe viszerale Erkrankung „nein“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	207
Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu	

bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Metastasen in der Lunge „ja“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	208
Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Metastasen in der Lunge „nein“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	208
Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „0“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	209
Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	209
Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Dyspnoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	210
Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Metastasen in der Lunge „ja“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	211
Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Metastasen in der Lunge „nein“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	211
Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „0“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	212
Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	212
Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Interferenz-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „0“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	214
Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Interferenz-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	214

Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 7 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Alter < 65 Jahre (Datenschnitt 12. Juni 2018)	216
Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 7 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Alter ≥ 65 Jahre (Datenschnitt 12. Juni 2018)	217
Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 7 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe vorherige Therapie mit Tamoxifen „ja“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)	217
Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 7 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe vorherige Therapie mit Tamoxifen „nein“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)	218
Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Alter < 65 Jahre (Datenschnitt 12. Juni 2018)	218
Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Alter ≥ 65 Jahre (Datenschnitt 12. Juni 2018)	219
Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe vorherige Therapie mit Tamoxifen „ja“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)	219
Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe vorherige Therapie mit Tamoxifen „nein“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)	220
Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe EORTC PS „0“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	222
Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe EORTC PS „1“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	223
Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Vorherige Tamoxifen-Therapie „ja“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	223
Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Vorherige Tamoxifen-Therapie „nein“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	224

Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe EORTC PS „0“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	224
Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe EORTC PS „1“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	225
Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe PIK3CA-Mutation „E542K“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	225
Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe PIK3CA-Mutation „E545X“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	226
Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe PIK3CA-Mutation „H1047X“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	226
Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe PIK3CA-Mutation nach Lokalisation „Exon 9“ (Datenschnitt 12. Juni 2018) ...	227
Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe PIK3CA-Mutation nach Lokalisation „Exon 20“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)	227
Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe EORTC PS „0“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	228
Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe EORTC PS „1“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	228
Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Art der Metastasen nur Knochen: nein“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	236
Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Art der Metastasen nur Knochen: ja“ (Datenschnitt 12. Juni 2018) ..	236
Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Ethnie: Weiß“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	237
Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Ethnie: Asiatisch“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	237

Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Ethnie: Schwarz/afroamerikanisch“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)	238
Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Ethnie: Andere“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	238
Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Gastrointestinale Erkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Ethnie: Weiß“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	239
Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Gastrointestinale Erkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Ethnie: Schwarz/afroamerikanisch“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)	239
Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Gastrointestinale Erkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Ethnie: Asiatisch“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	240
Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Gastrointestinale Erkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Ethnie: Andere“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	240
Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Gastrointestinale Erkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Alter < 75 Jahre“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	241
Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Gastrointestinale Erkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Alter ≥ 75 Jahre“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	241
Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Baseline-ECOG-PS = 0“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)	242
Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Baseline-ECOG-PS = 1“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)	242
Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „PIK3CA-Mutation: E542K“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	243

Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „PIK3CA-Mutation: E545X“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	243
Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „PIK3CA-Mutation: H1047X“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)	244
Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Alter < 75 Jahre“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)	244
Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Alter ≥ 75 Jahre“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)	245
Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Europa“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	245
Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Asien“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	246
Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Lateinamerika“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)	246
Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Nordamerika“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)	247
Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Andere“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	247
Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige Therapie mit Tamoxifen: nein“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	248
Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige Therapie mit Tamoxifen: ja“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	248

Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Europa“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	249
Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Asien“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	249
Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Lateinamerika“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	250
Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region Nordamerika“ (Datenschnitt 12. Juni 2018) .	250
Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Andere“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	251
Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Übelkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Primäre endokrine Resistenz“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)	251
Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Übelkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Sekundäre endokrine Resistenz“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	252
Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Übelkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Endokrin-sensitiv“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	252
Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Übelkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „< 3 Metastasen“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	253
Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Übelkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „≥ 3 Metastasen“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	253
Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Appetitabnahme“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Baseline-ECOG-PS = 0“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	254
Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Appetitabnahme“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Baseline-ECOG-PS = 1“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	254
Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Appetitabnahme“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Primäre endokrine Resistenz“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	255

Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Appetitabnahme“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Sekundäre endokrine Resistenz“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	255
Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Appetitabnahme“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Endokrin-sensitiv“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	256
Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Exanthem/Hautausschlag“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor: nein“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	256
Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Exanthem/Hautausschlag“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor: ja“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	257
Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Exanthem/Hautausschlag“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Viszerale Erkrankung: nein“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)	257
Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Exanthem/Hautausschlag“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Viszerale Erkrankung: ja“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)	258
Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Stomatitis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Lungenmetastasen: nein“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)	258
Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Stomatitis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Lungenmetastasen: ja“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)	259
Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Viszerale Erkrankung: nein“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)	259
Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Viszerale Erkrankung: ja“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)	260
Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Lungen- und/oder Lebermetastasen: nein“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	260
Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Lungen- und/oder Lebermetastasen: ja“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	261

Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Lebermetastasen: nein“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)	261
Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Lebermetastasen: ja“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)	262
Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungserkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Progesteron-Rezeptor-Status: positiv“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)	262
Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungserkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Progesteron-Rezeptor-Status: negativ“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)	263
Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Europa“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	263
Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Asien“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	264
Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Lateinamerika“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)	264
Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Nordamerika“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)	265
Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Andere“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	265
Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Toxizität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Primäre endokrine Resistenz“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)	266
Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Toxizität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Sekundäre Resistenz“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)	266
Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Toxizität“ aus	

RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Endokrin-sensitiv“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)	267
Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Toxizität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Anzahl Metastasen- Lokalisationen < 3“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	267
Abbildung 4-234: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Toxizität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Anzahl Metastasen- Lokalisationen \geq 3“ (Datenschnitt 12. Juni 2018).....	268
Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)	932
Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	936
Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	943
Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Übelkeit/Erbrechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)	943
Abbildung 4-239: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Schmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	944
Abbildung 4-240: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Dyspnoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	944
Abbildung 4-241: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Schlaflosigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	945
Abbildung 4-242: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	945
Abbildung 4-243: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	946
Abbildung 4-244: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	946
Abbildung 4-245: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	978

Abbildung 4-246: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Übelkeit/ Erbrechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	978
Abbildung 4-247: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Schmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	979
Abbildung 4-248: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Dyspnoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	979
Abbildung 4-249: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Schlaflosigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	980
Abbildung 4-250: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	980
Abbildung 4-251: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	981
Abbildung 4-252: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	981
Abbildung 4-253: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Stärkster Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	985
Abbildung 4-254: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Schmerz-Schweregrad-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	986
Abbildung 4-255: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Schmerz-Interferenz-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	986
Abbildung 4-256: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effect model für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Stärkster Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	998
Abbildung 4-257: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effect model für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Schmerz-Schweregrad-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	999

Abbildung 4-258: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effect model für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Schmerz-Interferenz-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	999
Abbildung 4-259: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): 7 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1004
Abbildung 4-260: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): 10 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1004
Abbildung 4-261: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1008
Abbildung 4-262: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1014
Abbildung 4-263: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1014
Abbildung 4-264: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1015
Abbildung 4-265: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1015
Abbildung 4-266: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Kognitive Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1016
Abbildung 4-267: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Soziale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1016
Abbildung 4-268: Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität – Veränderungen gegenüber Baseline im Verlauf“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	1041
Abbildung 4-269: Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1042
Abbildung 4-270: Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1042
Abbildung 4-271: Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Emotionale	

Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1043
Abbildung 4-272: Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Kognitive Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1043
Abbildung 4-273: Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Soziale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1044
Abbildung 4-274: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1109
Abbildung 4-275: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1110
Abbildung 4-276: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1111
Abbildung 4-277: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1112
Abbildung 4-278: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1113
Abbildung 4-279: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1113
Abbildung 4-280: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Psychiatrische Störungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1114
Abbildung 4-281: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1114
Abbildung 4-282: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1115
Abbildung 4-283: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des reproduktiven Systems oder der Brust (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1115
Abbildung 4-284: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1116

Abbildung 4-285: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gefäßerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1116
Abbildung 4-286: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Kardiale Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1117
Abbildung 4-287: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Augenerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1117
Abbildung 4-288: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Ohren- und Labyrinthkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1118
Abbildung 4-289: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1118
Abbildung 4-290: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1119
Abbildung 4-291: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Erkrankungen des Immunsystems (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1119
Abbildung 4-292: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1120
Abbildung 4-293: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verletzungen, Vergiftungen und Komplikationen bei Prozeduren (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1120
Abbildung 4-294: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Untersuchungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1121
Abbildung 4-295: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1121
Abbildung 4-296: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1122
Abbildung 4-297: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1122
Abbildung 4-298: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1123

Abbildung 4-299: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1123
Abbildung 4-300: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Gefäßerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1124
Abbildung 4-301: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1124
Abbildung 4-302: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1125
Abbildung 4-303: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1125
Abbildung 4-304: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Untersuchungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1126
Abbildung 4-305: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1126
Abbildung 4-306: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1127
Abbildung 4-307: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC, schwerwiegende UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1127
Abbildung 4-308: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, schwerwiegende UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1128
Abbildung 4-309: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gastrointestinale Erkrankungen (SOC, schwerwiegende UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1128
Abbildung 4-310: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwerwiegende UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1129
Abbildung 4-311: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwerwiegende UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1129
Abbildung 4-312: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, schwerwiegende UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1130

Abbildung 4-313: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Bauchschmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1131
Abbildung 4-314: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Oberbauchschmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1131
Abbildung 4-315: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Alanin-Aminotransferase erhöht (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1132
Abbildung 4-316: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Alopezie (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1132
Abbildung 4-317: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Amylase erhöht (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1133
Abbildung 4-318: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Anämie (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1133
Abbildung 4-319: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Ängstlichkeit (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1134
Abbildung 4-320: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Aphthöse Ulzeration (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1134
Abbildung 4-321: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gelenkschmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1135
Abbildung 4-322: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Aspartat-Aminotransferase erhöht (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1135
Abbildung 4-323: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Asthenie/Schwäche (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1136
Abbildung 4-324: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Rückenschmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1136
Abbildung 4-325: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Serumkreatinin erhöht (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1137
Abbildung 4-326: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Knochenschmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1137

Abbildung 4-327: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Obstipation (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1138
Abbildung 4-328: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Husten (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1138
Abbildung 4-329: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Appetitabnahme (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1139
Abbildung 4-330: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Diarrhoe (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1139
Abbildung 4-331: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwindel (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1140
Abbildung 4-332: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Mundtrockenheit (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1140
Abbildung 4-333: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Trockene Haut (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1141
Abbildung 4-334: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Geschmackssinnstörung (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1141
Abbildung 4-335: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Dyspepsie/Verdauungsstörungen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1142
Abbildung 4-336: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Dyspnoe (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1142
Abbildung 4-337: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erythem (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1143
Abbildung 4-338: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Fatigue (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1143
Abbildung 4-339: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gamma-Glutamyltransferase erhöht (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1144
Abbildung 4-340: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Kopfschmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1144

Abbildung 4-341: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Aufsteigende Hitze (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1145
Abbildung 4-342: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hyperglykämie (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1145
Abbildung 4-343: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hypertonie (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1146
Abbildung 4-344: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hypokalämie (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1146
Abbildung 4-345: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schlaflosigkeit (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1147
Abbildung 4-346: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Lipase erhöht (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1147
Abbildung 4-347: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Lymphödem (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1148
Abbildung 4-348: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schleimhautentzündung (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1148
Abbildung 4-349: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Muskelspasmen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1149
Abbildung 4-350: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Muskuloskeletale Schmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1149
Abbildung 4-351: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Myalgien (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1150
Abbildung 4-352: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Nasopharyngitis (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1150
Abbildung 4-353: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Übelkeit (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1151
Abbildung 4-354: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Periphere Ödeme (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1151

Abbildung 4-355: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Osteonekrose des Kiefers (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1152
Abbildung 4-356: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Extremitätenschmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1152
Abbildung 4-357: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Juckreiz (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1153
Abbildung 4-358: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Fieber (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1153
Abbildung 4-359: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Exanthem/Hautausschlag (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1154
Abbildung 4-360: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Makulopapulöser Hautausschlag (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1154
Abbildung 4-361: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Stomatitis (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1155
Abbildung 4-362: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Zahnschmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1155
Abbildung 4-363: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektion des oberen Respirationstrakts (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1156
Abbildung 4-364: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Harnwegsinfektion (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1156
Abbildung 4-365: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erbrechen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1157
Abbildung 4-366: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gewichtsabnahme (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1157
Abbildung 4-367: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Diarrhoe (PT, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1158
Abbildung 4-368: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gammaglutamyltransferase erhöht (PT, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1158

Abbildung 4-369: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hyperglykämie (PT, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1159
Abbildung 4-370: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hypokalämie (PT, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1159
Abbildung 4-371: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Lipase erhöht (PT, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1160
Abbildung 4-372: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Exanthem/Hautausschlag (PT, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1160
Abbildung 4-373: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Makulopapulöser Hautausschlag (PT, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1161
Abbildung 4-374: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hyperglykämie (PT, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1161
Abbildung 4-375: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gastrointestinale Toxizität (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1162
Abbildung 4-376: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gastrointestinale Toxizität (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1162
Abbildung 4-377: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gastrointestinale Toxizität (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1163
Abbildung 4-378: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hyperglykämie (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1163
Abbildung 4-379: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hyperglykämie (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1164
Abbildung 4-380: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hyperglykämie (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1164
Abbildung 4-381: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Exanthem/Hautausschlag (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1165
Abbildung 4-382: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Exanthem/Hautausschlag (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-	

Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1165
Abbildung 4-383: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Exanthem/Hautausschlag (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1166
Abbildung 4-384: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1166
Abbildung 4-385: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1167
Abbildung 4-386: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1167
Abbildung 4-387: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Pankreatitis (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1168
Abbildung 4-388: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Pankreatitis (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1168
Abbildung 4-389: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Pneumonitis (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1169
Abbildung 4-390: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Pneumonitis (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1169
Abbildung 4-391: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Pneumonitis (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1170
Abbildung 4-392: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere kutane Reaktionen (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1170
Abbildung 4-393: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere kutane Reaktionen (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1171
Abbildung 4-394: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere kutane Reaktionen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1171

Abbildung 4-395: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Osteonekrose des Kiefers (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1172
Abbildung 4-396: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Osteonekrose des Kiefers (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1172
Abbildung 4-397: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Osteonekrose des Kiefers (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1173
Abbildung 4-398: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „PFS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der Subgruppe Vorherige Chemotherapie „adjuvant“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1209
Abbildung 4-399: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „PFS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der Subgruppe Vorherige Chemotherapie „neo-adjuvant“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1209
Abbildung 4-400: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „PFS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der Subgruppe Vorherige Chemotherapie „keine“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1210
Abbildung 4-401: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Lungen- und/oder Lebermetastasen „ja“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1214
Abbildung 4-402: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Lungen- und/oder Lebermetastasen „nein“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1214
Abbildung 4-403: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe viszerale Erkrankung „ja“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1215
Abbildung 4-404: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe viszerale Erkrankung „nein“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1215
Abbildung 4-405: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Metastasen in der Lunge „ja“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1216
Abbildung 4-406: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Metastasen in der Lunge „nein“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1216

Abbildung 4-407: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „0“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1217
Abbildung 4-408: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1217
Abbildung 4-409: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Dyspnoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1218
Abbildung 4-410: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Metastasen in der Lunge „ja“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1218
Abbildung 4-411: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Metastasen in der Lunge „nein“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1219
Abbildung 4-412: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Progesteron-Rezeptorstatus „positiv“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1219
Abbildung 4-413: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Progesteron-Rezeptorstatus „negativ“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1220
Abbildung 4-414: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Progesteron- und Östrogen-Rezeptorstatus „positiv“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1220
Abbildung 4-415: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Progesteron- und Östrogen-Rezeptorstatus „negativ“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1221
Abbildung 4-416: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „0“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1221
Abbildung 4-417: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1222

Abbildung 4-418: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Stärkster Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor „Nein“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1224
Abbildung 4-419: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Stärkster Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor „Ja“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1224
Abbildung 4-420: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Schweregrad-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „0“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1225
Abbildung 4-421: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Schweregrad-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1225
Abbildung 4-422: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Interferenz-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „0“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1226
Abbildung 4-423: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Interferenz-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1226
Abbildung 4-424: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 7 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe vorherige Therapie mit Tamoxifen „ja“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1229
Abbildung 4-425: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 7 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe vorherige Therapie mit Tamoxifen „nein“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1229
Abbildung 4-426: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Vorherige Chemotherapie „Adjuvant“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1230
Abbildung 4-427: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Vorherige Chemotherapie „Neoadjuvant“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1230
Abbildung 4-428: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Vorherige Chemotherapie „Keine“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1231

Abbildung 4-429: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe vorherige Therapie mit Tamoxifen „ja“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1231
Abbildung 4-430: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe vorherige Therapie mit Tamoxifen „nein“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1232
Abbildung 4-431: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „0“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1236
Abbildung 4-432: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1236
Abbildung 4-433: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Vorherige Tamoxifen-Therapie „ja“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1237
Abbildung 4-434: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Vorherige Tamoxifen-Therapie „nein“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1237
Abbildung 4-435: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Endokriner Status und Therapielinie „Erstlinie, endokrin resistent“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1238
Abbildung 4-436: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Endokriner Status und Therapielinie „Erstlinie, Endokrin sensitiv“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1238
Abbildung 4-437: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Endokriner Status und Therapielinie „Zweitlinie, Progress nach (neo)adjuvanter Therapie und unter Erstlinie bei Metastasen“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1239
Abbildung 4-438: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Endokriner Status und Therapielinie „Zweitlinie, Progress nach Therapie bei Metastasen“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1239
Abbildung 4-439: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Lungen- und/oder Lebermetastasen „Ja“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1240

Abbildung 4-440: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Lungen- und/oder Lebermetastasen „Nein“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1240
Abbildung 4-441: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „0“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1241
Abbildung 4-442: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1241
Abbildung 4-443: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Metastasen Lunge „nein“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1242
Abbildung 4-444: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Metastasen Lunge „ja“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1242
Abbildung 4-445: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „0“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1243
Abbildung 4-446: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1243
Abbildung 4-447: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Lungenmetastasen „nein“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1244
Abbildung 4-448: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Lungenmetastasen „ja“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1244
Abbildung 4-449: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Art der Metastasen nur Knochen: nein“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1253
Abbildung 4-450: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Art der Metastasen nur Knochen: ja“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1253
Abbildung 4-451: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Ethnie: Weiß“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1254
Abbildung 4-452: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT mit dem zu	

bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Ethnie: Asiatisch“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1254
Abbildung 4-453: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Ethnie: Schwarz/afroamerikanisch“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1255
Abbildung 4-454: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Ethnie: Andere“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1255
Abbildung 4-455: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Psychiatrische Störungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Nur Knochenmetastasen: ja“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1256
Abbildung 4-456: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Psychiatrische Störungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Nur Knochenmetastasen: nein“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1256
Abbildung 4-457: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Augenerkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Lungenmetastasen: nein“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1257
Abbildung 4-458: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Augenerkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Lungenmetastasen: ja“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1257
Abbildung 4-459: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Baseline-ECOG-PS = 0“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1258
Abbildung 4-460: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Baseline-ECOG-PS = 1“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1258
Abbildung 4-461: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „PIK3CA-Mutation: E542K“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1259
Abbildung 4-462: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „PIK3CA-Mutation: E545X“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1259
Abbildung 4-463: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am	

Verabreichungsort“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „PIK3CA-Mutation: H1047X“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1260
Abbildung 4-464: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Untersuchungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Endokriner Status: Primär resistent“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1260
Abbildung 4-465: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Untersuchungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Endokriner Status: Sekundär resistent“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1261
Abbildung 4-466: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Untersuchungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Endokriner Status: Sensitiv“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1261
Abbildung 4-467: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Untersuchungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Progesteronrezeptor-Status: positiv“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1262
Abbildung 4-468: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Untersuchungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Progesteronrezeptor-Status: negativ“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1262
Abbildung 4-469: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Untersuchungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Östrogen- und Progesteronrezeptor-Status: beide positiv“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1263
Abbildung 4-470: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Untersuchungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Östrogen- und Progesteronrezeptor-Status: positiv/negativ oder negativ/positiv“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1263
Abbildung 4-471: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Alter < 75 Jahre“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1264
Abbildung 4-472: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Alter ≥ 75 Jahre“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1264
Abbildung 4-473: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Europa“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1265
Abbildung 4-474: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit	

dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Asien“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1265
Abbildung 4-475: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Lateinamerika“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1266
Abbildung 4-476: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Nordamerika“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1266
Abbildung 4-477: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Andere“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1267
Abbildung 4-478: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige Therapie mit Tamoxifen: nein“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1268
Abbildung 4-479: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige Therapie mit Tamoxifen: ja“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1268
Abbildung 4-480: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Europa“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)..	1269
Abbildung 4-481: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Asien“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1269
Abbildung 4-482: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Lateinamerika,, (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1270
Abbildung 4-483: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region Nordamerika“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1270
Abbildung 4-484: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Andere“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)..	1271
Abbildung 4-485: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Übelkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Primäre endokrine Resistenz“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1271

Abbildung 4-486: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Übelkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Sekundäre endokrine Resistenz“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).	1272
Abbildung 4-487: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Übelkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Endokrin-sensitiv“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1272
Abbildung 4-488: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Übelkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „< 3 Metastasen“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1273
Abbildung 4-489: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Übelkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „≥ 3 Metastasen“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1273
Abbildung 4-490: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Appetitabnahme“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Baseline-ECOG-PS = 0“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1274
Abbildung 4-491: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Appetitabnahme“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Baseline-ECOG-PS = 1“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1274
Abbildung 4-492: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Appetitabnahme“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Primäre endokrine Resistenz“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1275
Abbildung 4-493: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Appetitabnahme“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Sekundäre endokrine Resistenz“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1275
Abbildung 4-494: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Appetitabnahme“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Endokrin-sensitiv“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1276
Abbildung 4-495: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Exanthem/Hautausschlag“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor: nein“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1276
Abbildung 4-496: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Exanthem/Hautausschlag“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor: ja“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1277
Abbildung 4-497: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Exanthem/Hautausschlag“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Viszerale Erkrankung: nein“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1277

Abbildung 4-498: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Exanthem/Hautausschlag“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Viszerale Erkrankung: ja“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1278
Abbildung 4-499: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Alter < 65 Jahre“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1278
Abbildung 4-500: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Alter ≥ 65 Jahre“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1279
Abbildung 4-501: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Viszerale Erkrankung: nein“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1279
Abbildung 4-502: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Viszerale Erkrankung: ja“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)	1280
Abbildung 4-503: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Lungen- und/oder Lebermetastasen: nein“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1280
Abbildung 4-504: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Lungen- und/oder Lebermetastasen: ja“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1281
Abbildung 4-505: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Lebermetastasen: nein“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1281
Abbildung 4-506: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Lebermetastasen: ja“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1282
Abbildung 4-507: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Aspartat-Aminotransferase erhöht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Baseline-ECOG-PS: 0“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1282
Abbildung 4-508: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Aspartat-Aminotransferase erhöht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Baseline-ECOG-PS: 1“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1283
Abbildung 4-509: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Aspartat-Aminotransferase erhöht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Lungen- und Lebermetastasen: nein“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1283

Abbildung 4-510: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Aspartat-Aminotransferase erhöht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Lungen- und Lebermetastasen: ja“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1284
Abbildung 4-511: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Aspartat-Aminotransferase erhöht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Viszerale Metastasen: nein“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1284
Abbildung 4-512: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Aspartat-Aminotransferase erhöht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Viszerale Metastasen: ja“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1285
Abbildung 4-513: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungserkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Progesteron-Rezeptor-Status: positiv“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1286
Abbildung 4-514: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungserkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Progesteron-Rezeptor-Status: negativ“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1286
Abbildung 4-515: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungserkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Östrogen-Rezeptor- und Progesteron-Rezeptor-Status: beide positiv“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1287
Abbildung 4-516: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungserkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Östrogen-Rezeptor- und Progesteron-Rezeptor-Status: positiv/negativ oder negativ/positiv“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1287
Abbildung 4-517: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Europa“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1288
Abbildung 4-518: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Asien“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1288
Abbildung 4-519: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Lateinamerika“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1289

Abbildung 4-520: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Nordamerika“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1289
Abbildung 4-521: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Andere“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1290
Abbildung 4-522: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Toxizität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Alter < 75 Jahre“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1291
Abbildung 4-523: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Toxizität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Alter ≥ 75 Jahre“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1291
Abbildung 4-524: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Toxizität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Primäre endokrine Resistenz“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1292
Abbildung 4-525: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Toxizität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Sekundäre Resistenz“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1292
Abbildung 4-526: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Toxizität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Endokrin-sensitiv“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1293
Abbildung 4-527: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Toxizität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Anzahl Metastasen-Lokalisationen < 3“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1294
Abbildung 4-528: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Toxizität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Anzahl Metastasen-Lokalisationen ≥ 3“ (3. Datenschnitt 23. April 2020).....	1294

4.7 Separate Darstellungen zur SOLAR-1-Studie

4.7.1 SOLAR-1-Studie: 1. Datenschnitt vom 12. Juni 2018

4.7.1.1 Gesamtüberleben (OS) – 1. Datenschnitt

Tabelle 4-1: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (1. Datenschnitt 12. Juni 2018)

Gesamtüberleben	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 172)
Zahl der Patientinnen (n, %)		
Ereignis	40 (23,7)	52 (30,2)
Zensiert	129 (76,3)	120 (69,8)
- Kein Todesereignis	117 (69,2)	107 (62,2)
- Lost to follow-up	12 (7,1)	13 (7,6)
Hazard Ratio [95 %-KI]*	0,73 [0,48; 1,10]	
p-Wert**	0,13	
Schätzer für Überlebenszeit (Monate)		
Median [95 %-KI]†	n.e. [28,12; n.e.]	26,9 [21,91; n.e.]
Perzentil [95 %-KI]‡		
25 %-Quantil	18,99 [15,34; 28,12]	17,35 [12,78; 20,57]
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]		
Monat 12	87,56 [81,37; 91,79]	89,3 [84,6; 92,7]
Monat 24	67,33 [57,05; 75,67]	57,07 [45,42; 67,12]
Monat 36	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
<p>*Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorheriger Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor (ja vs. nein) und dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein). ** p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach vorheriger Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor (ja vs. nein) und dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein). † Median und 95%-Konfidenzintervall wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt. ‡ Perzentile und zugehörige Konfidenzintervalle berechnet vom „PROC LIFETEST-Output“ unter Verwendung der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) Abkürzungen: n.e., nicht erreicht; KI, Konfidenzintervall</p>		

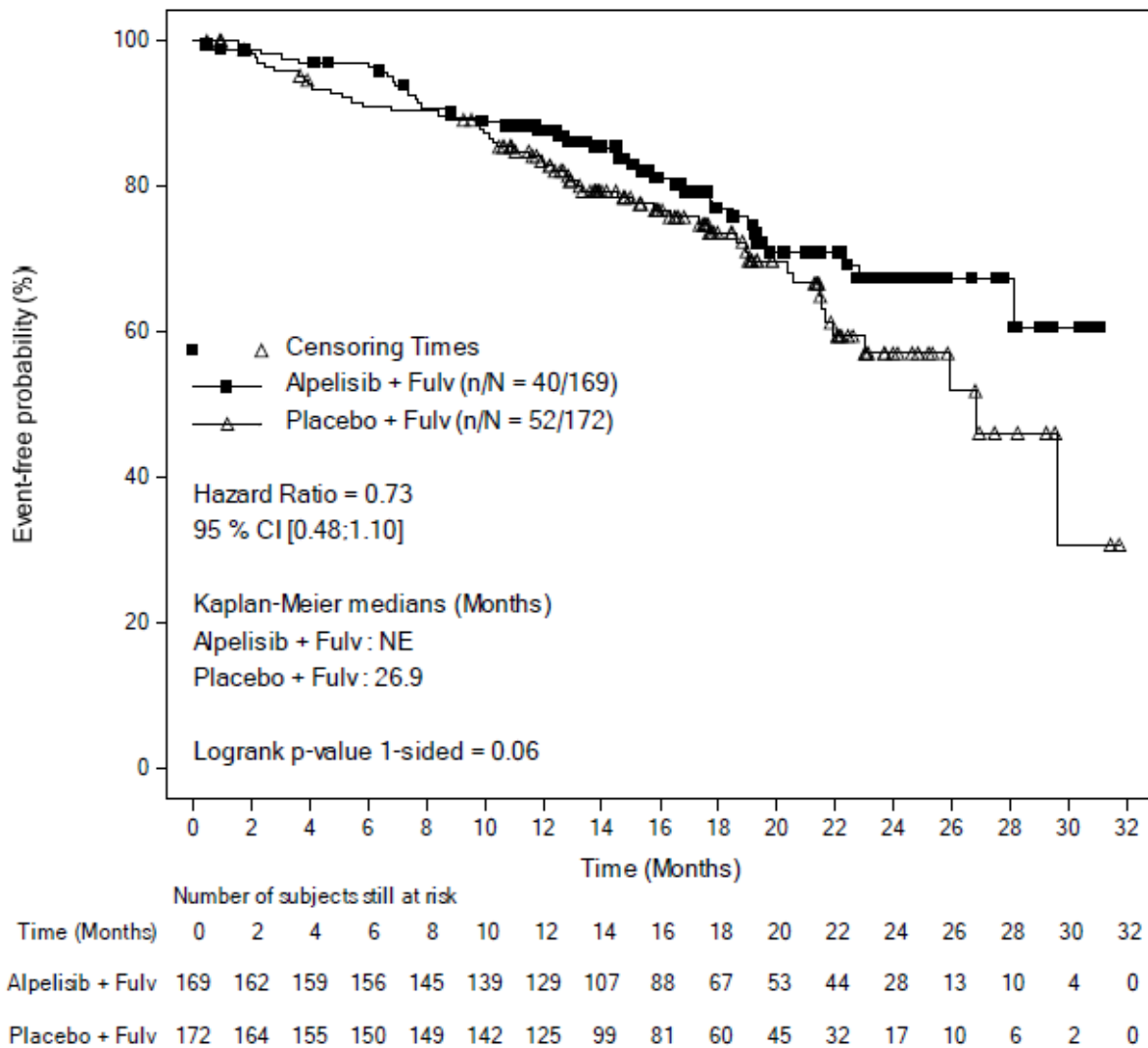


Abbildung 4-1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12. Juni 2018)

4.7.1.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – 1. Datenschnitt

Tabelle 4-2: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (1. Datenschnitt 12. Juni 2018)

Progressionsfreies Überleben (Bestimmung durch den Prüfarzt)	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 172)
Zahl der Patientinnen (n, %)		
Ereignis	103 (60,9)	129 (75,0)
Progression	99 (58,6)	120 (69,8)
Tod*	4 (2,4)	9 (5,2)
Zensierung	66 (39,1)	43 (25,0)
Kein PFS-Ereignis	45 (26,6)	31 (18,0)
Widerruf Einwilligung	10 (5,9)	5 (2,9)
Ereignis nach ≥ 2 fehlenden Tumor-Evaluationen	3 (1,8)	1 (0,6)
Adäquate Evaluation nicht verfügbar	8 (4,7)	6 (3,5)
Hazard Ratio [95 %-KI]†	0,65 [0,50; 0,85]	
p-Wert‡	0,001	
Schätzer für PFS (Monate)		
Median [95%-KI]**	11,0 [7,49; 14,52]	5,7 [3,65; 7,36]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		
Monat 6	64,04 [55,95; 71,04]	49,31 [41,54; 56,61]
Monat 12	46,25 [38,11; 53,98]	32,91 [25,81; 40,18]
Monat 18	35,87 [27,85; 43,95]	24,45 [17,67; 31,82]
* Tod vor Progression		
† Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).		
‡ p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).		
** Median (Ereigniszeitanalyse) und das zugehörige 95%-Konfidenzintervall wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt		
Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht; PFS, Progressionsfreies Überleben		

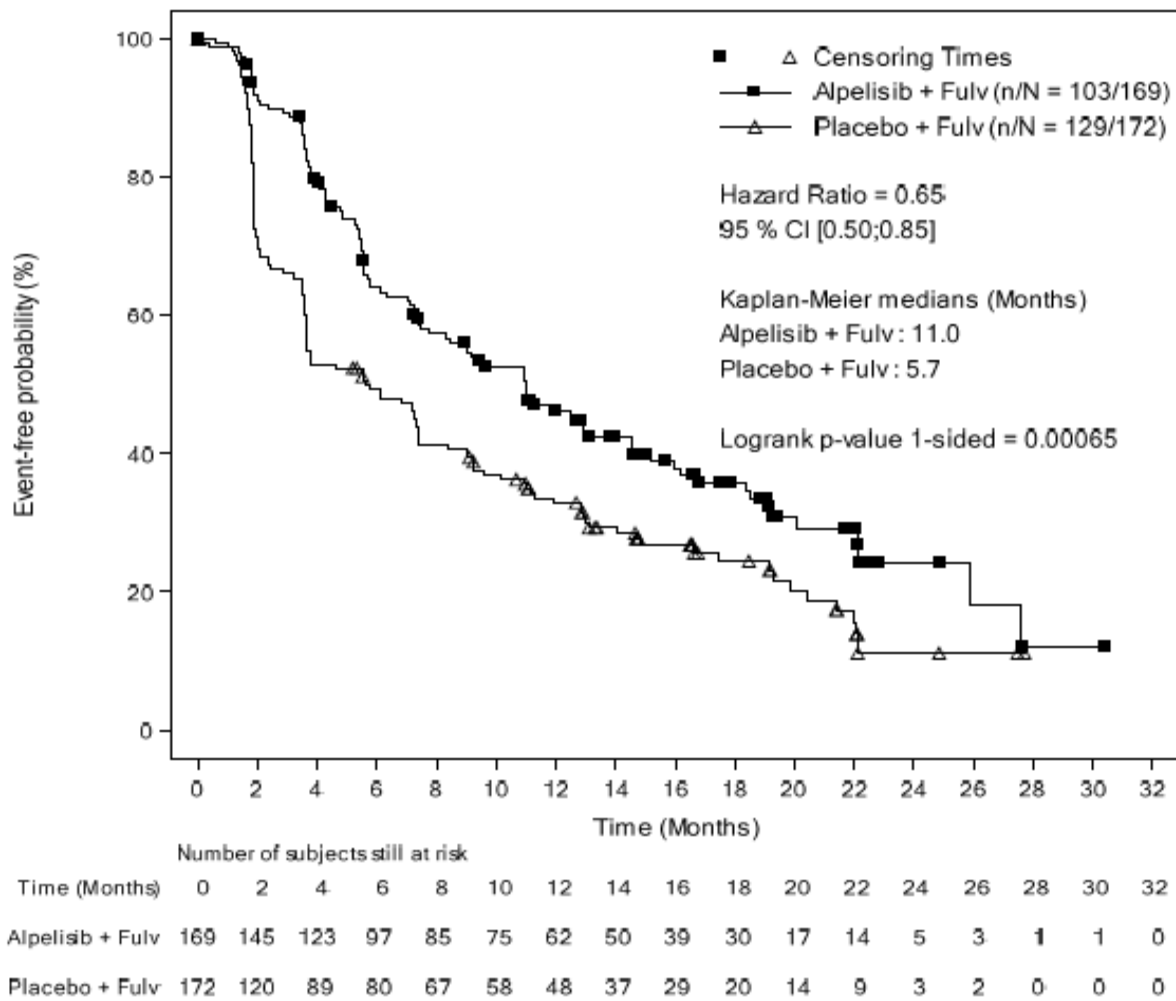


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12. Juni 2018)

4.7.1.3 Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – 1. Datenschnitt

Tabelle 4-3: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (1. Datenschnitt 12. Juni 2018)

Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 172)
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Fatigue		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	62/169 (36,7)	53/172 (30,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	15,0 [12,9; 19,4]	19,3 [12,9; 24,8]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,12 [0,77; 1,62]	
p-Wert [‡]	0,592	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Übelkeit / Erbrechen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	2/169 (1,2)	2/172 (1,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,84 [0,12; 5,99]	
p-Wert [‡]	0,862	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Schmerzen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	36/169 (21,3)	38/172 (22,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	26,3 [19,4; 27,7]	n.e. [16,6; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,80 [0,51; 1,27]	
p-Wert [‡]	0,353	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Dyspnoe		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	3/169 (1,8)	7/172 (4,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,38 [0,10; 1,46]	
p-Wert [‡]	0,143	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Schlaflosigkeit		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	15/169 (8,9)	19/172 (11,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [22,1; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,73 [0,37; 1,45]	
p-Wert [‡]	0,340	

Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 172)
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Appetitverlust		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	13/169 (7,7)	12/172 (7,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [22,1; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	1,03 [0,47; 2,25]	
p-Wert‡	0,953	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Obstipation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	6/169 (3,6)	11/172 (6,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,49 [0,18; 1,34]	
p-Wert‡	0,155	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Diarrhoe		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	3/169 (1,8)	0/172 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	n.i.	
p-Wert‡	0,184	
<p>Mediane Beobachtungsdauer: Alpelisib + Fulvestrant 7,6 Monate vs. Placebo + Fulvestrant 3,7 Monate</p> <p>* Eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.</p> <p>† Hazard-Ratio basierend auf Wald-Test aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).</p> <p>‡ p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).</p> <p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS, Full Analysis Set; KI, Konfidenzintervall; n, Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis; N, Anzahl der Patientinnen in der FAS-Population; n.e., nicht erreicht; n.i., nicht sinnvoll interpretierbar</p>		

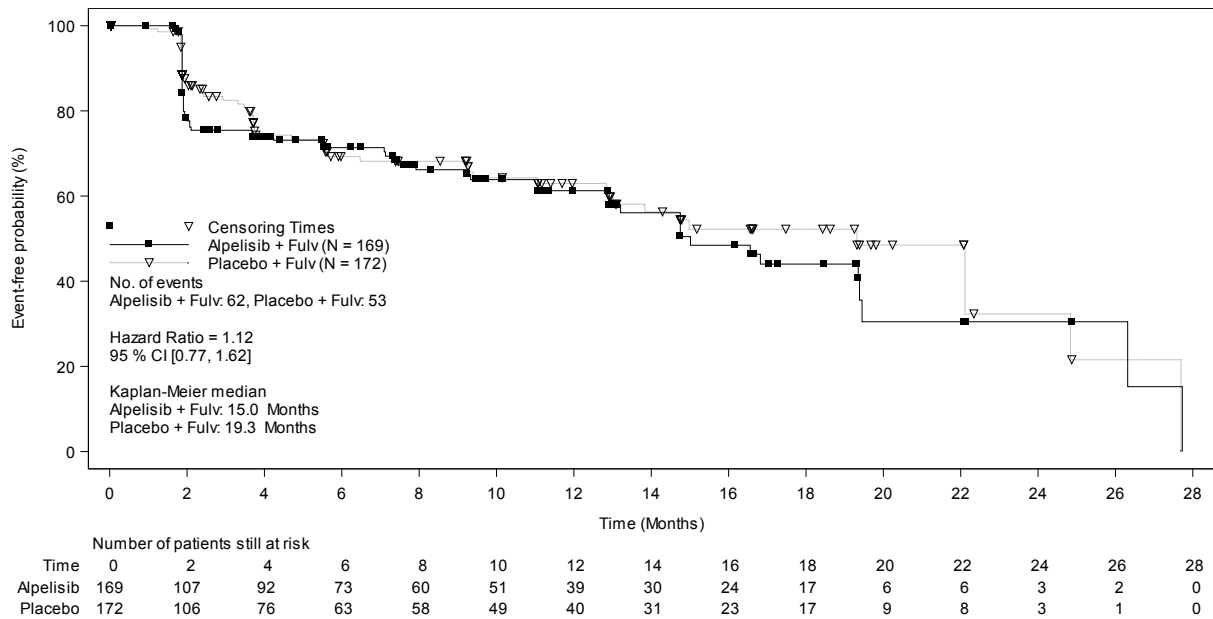


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12. Juni 2018)

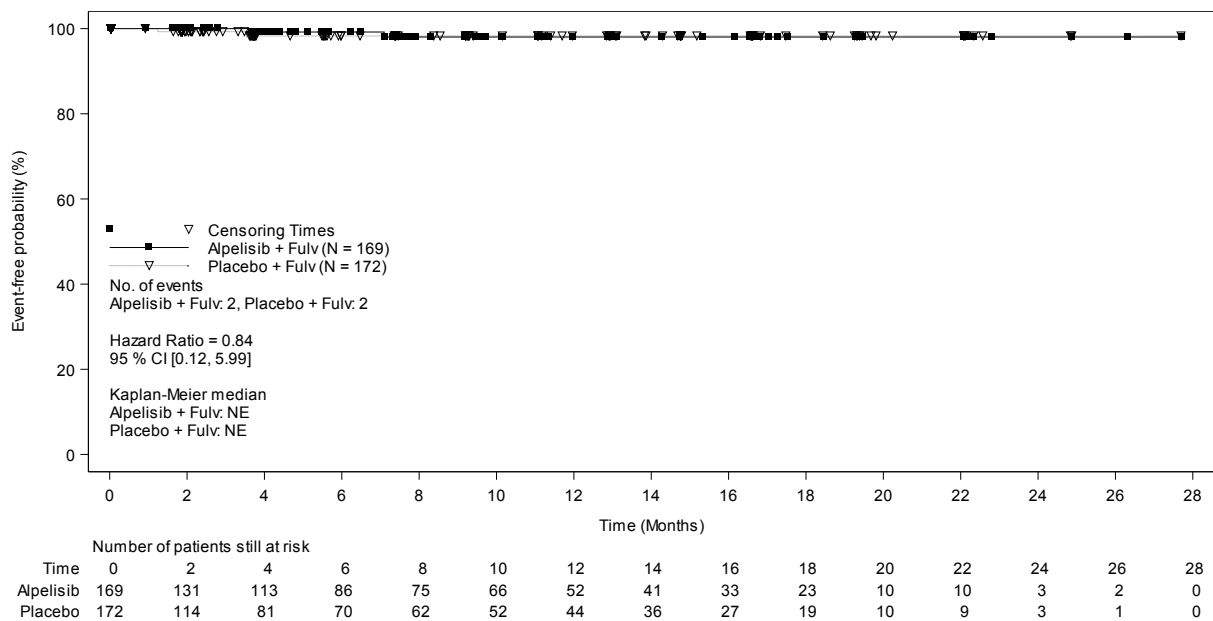


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Übelkeit/Erbrechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12. Juni 2018)

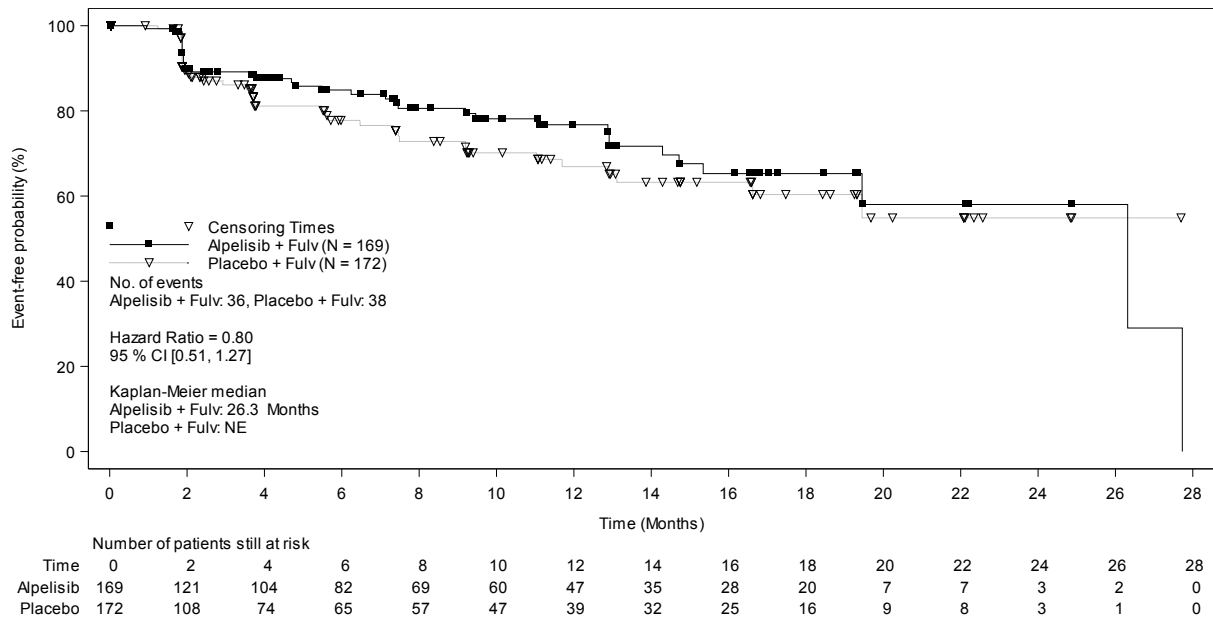


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Schmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12. Juni 2018)

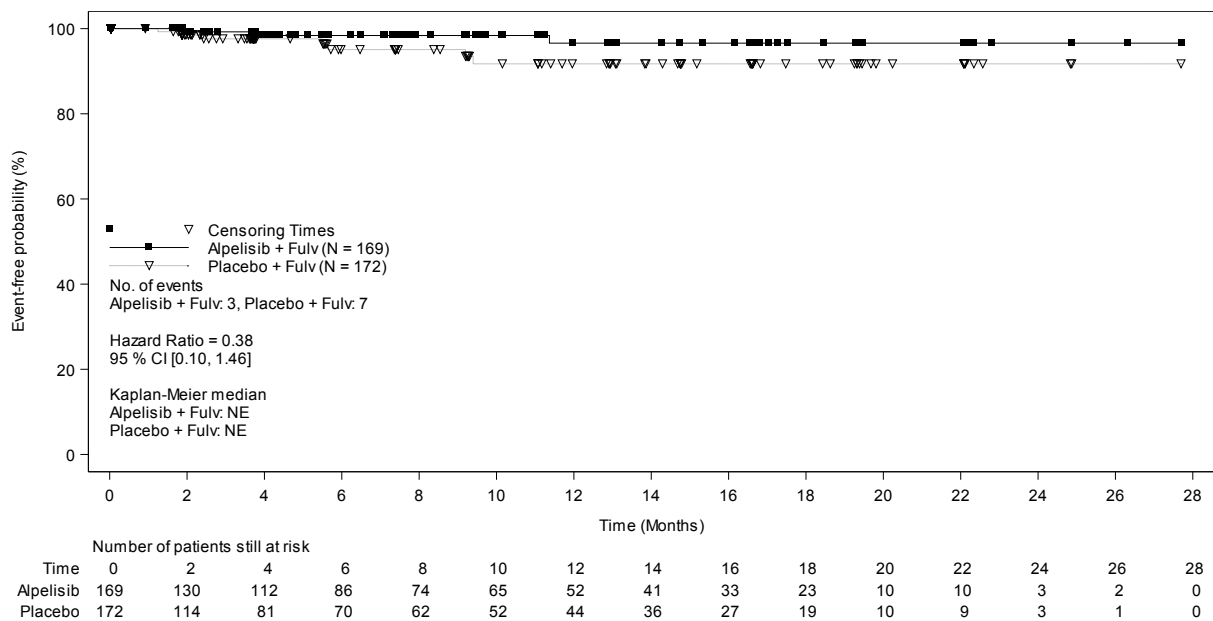


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Dyspnoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12. Juni 2018)

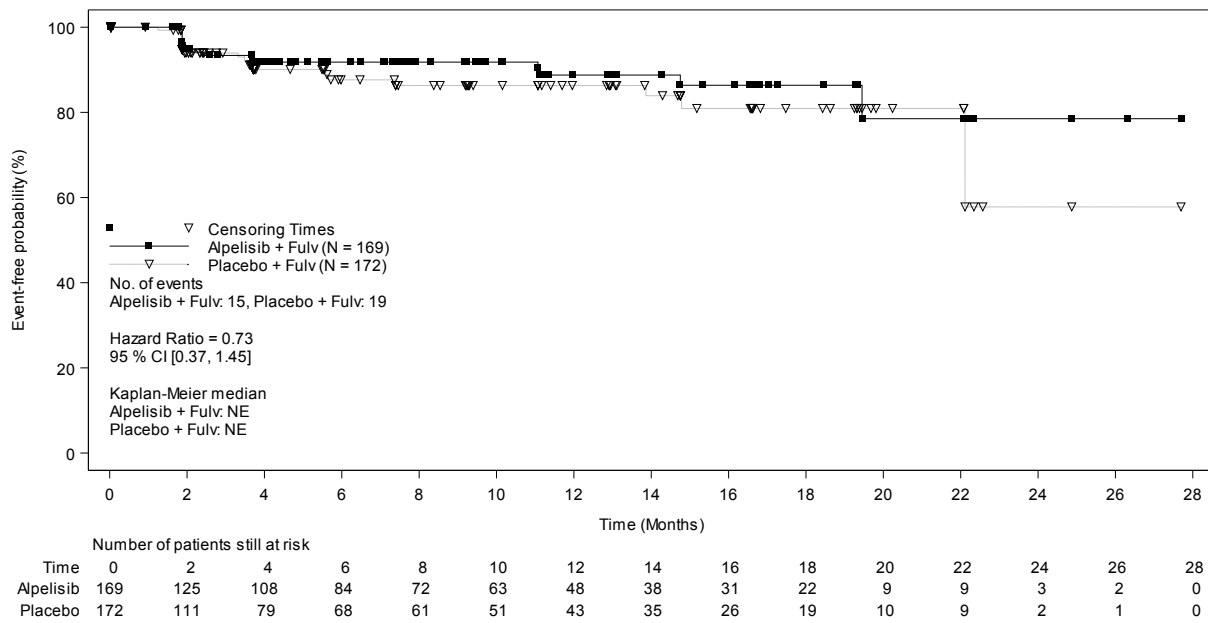


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Schlaflosigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12. Juni 2018)

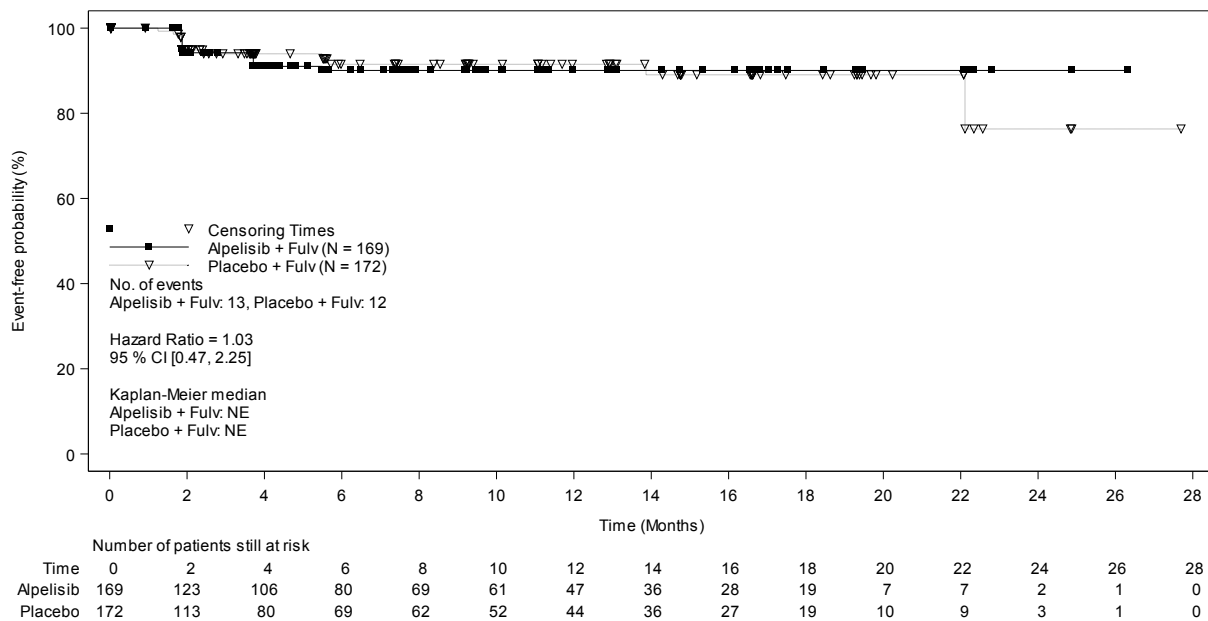


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12. Juni 2018)

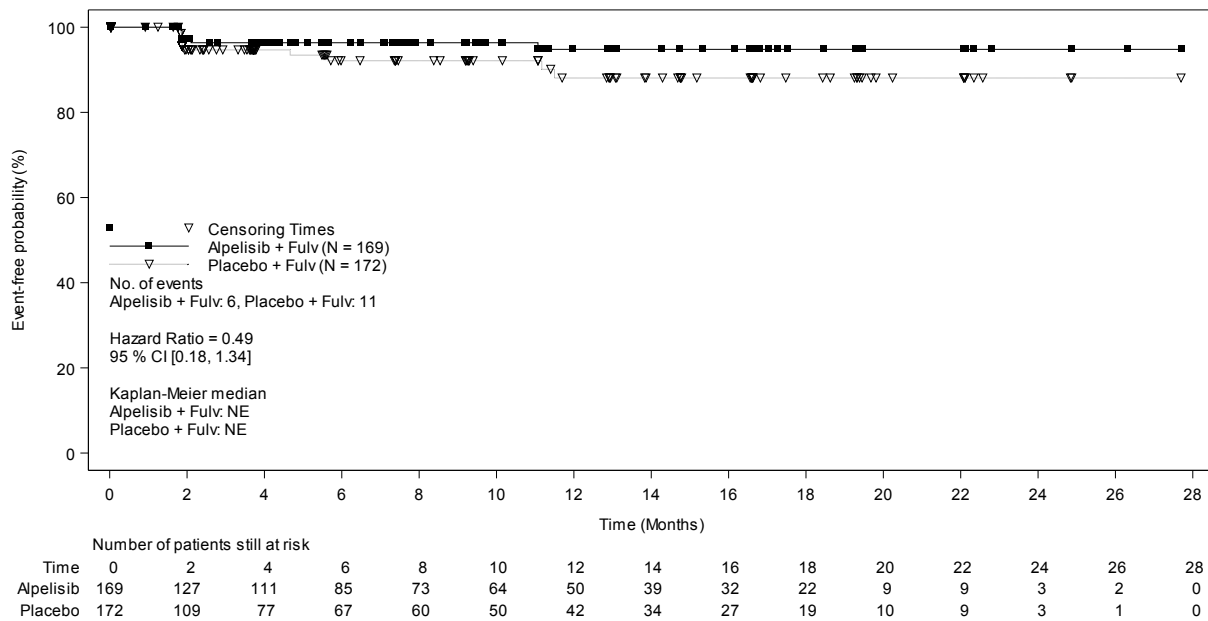


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12. Juni 2018)

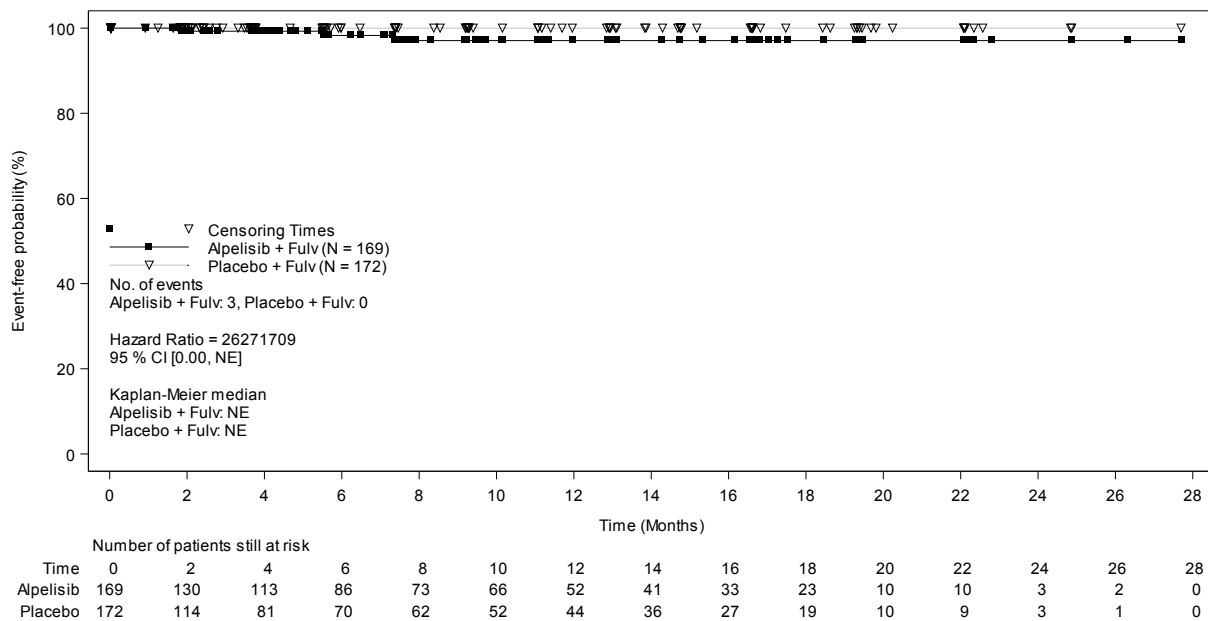


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12. Juni 2018)

4.7.1.4 Krankheitssymptomatik (BPI-SF) – 1. Datenschnitt

Tabelle 4-4: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (1. Datenschnitt 12. Juni 2018)

Krankheitssymptomatik: BPI-SF	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 172)
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Stärkster Schmerz		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	36/169 (21,3)	30/172 (17,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	27,7 [18,4; 27,7]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	1,02 [0,63; 1,67]	
p-Wert [‡]	0,907	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Schmerz-Schweregrad-Index		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	51/169 (30,2)	40/172 (23,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	19,4 [13,1; 27,7]	n.e. [14,8; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	1,09 [0,72; 1,66]	
p-Wert [‡]	0,657	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Schmerz-Interferenz-Index		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	44/169 (26,0)	40/172 (23,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	19,8 [16,6; n.e.]	n.e. [14,8; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,97 [0,63; 1,49]	
p-Wert [‡]	0,901	
* Eine Zunahme des Scores um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.		
† Hazard-Ratio basierend auf Wald-Test aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).		
‡ p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).		
Abkürzungen: BPI-SF, Brief Pain Inventory (Short Form); KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht		

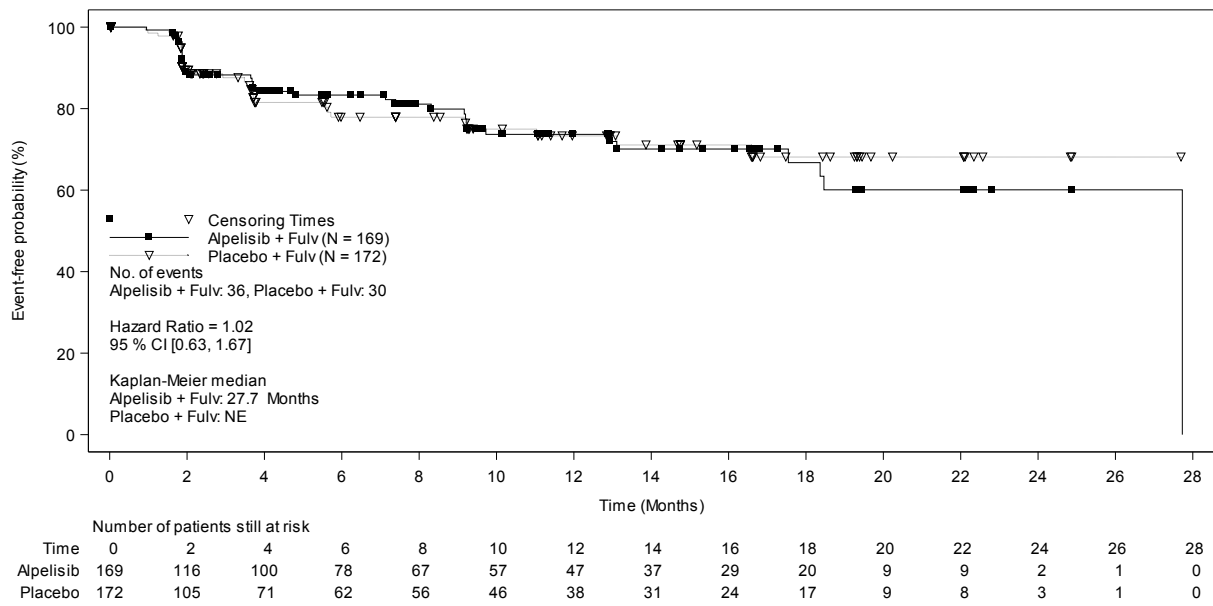


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Stärkster Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12. Juni 2018)

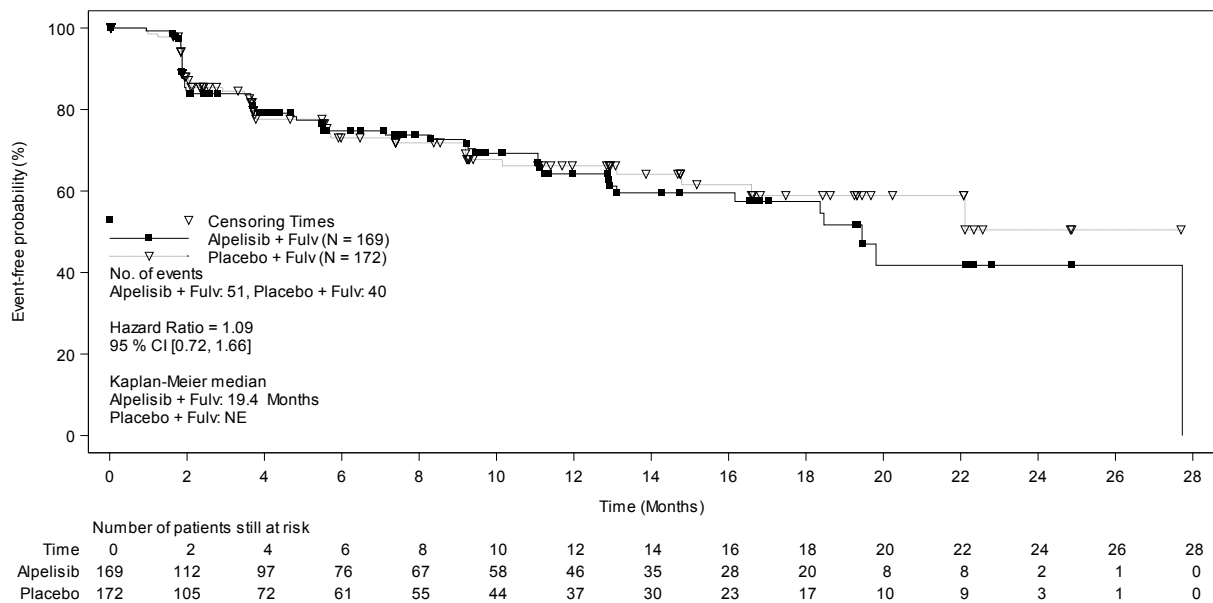


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Schmerz-Schweregrad-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12. Juni 2018)

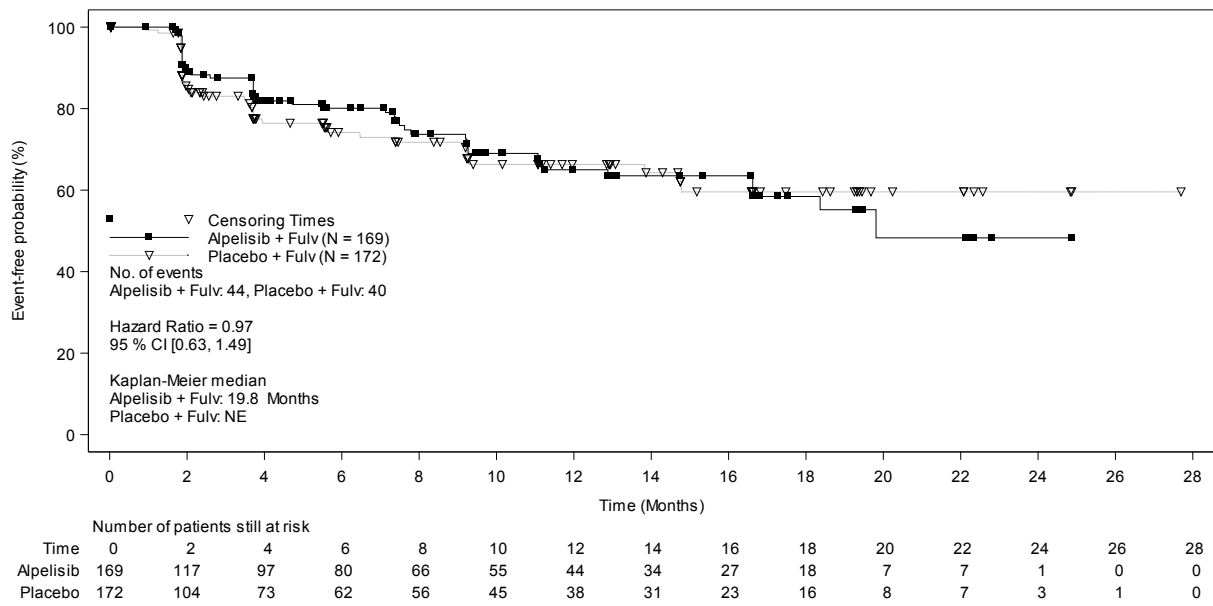


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Schmerz-Interferenz-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12. Juni 2018)

4.7.1.5 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – 1. Datenschnitt

Tabelle 4-5: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (1. Datenschnitt 12. Juni 2018)

Gesundheitszustand: EQ-5D VAS	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 172)
Zeit bis zur Verschlechterung* des Gesundheitszustandes: 7 Punkte-Kriterium		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	59/169 (34,9)	53/172 (30,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	17,3 [11,0; n.e.]	15,0 [12,9; 22,1]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	1,07 [0,73; 1,55]	
p-Wert [‡]	0,777	
Zeit bis zur Verschlechterung* des Gesundheitszustandes: 10 Punkte-Kriterium		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	54/169 (32,0)	51/172 (29,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	19,4 [14,7; n.e.]	15,2 [12,9; 22,3]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	1,01 [0,69; 1,48]	
p-Wert [‡]	0,994	
<p>*Eine Verminderung des Scores um 7 Punkte bzw. um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignis gezählt.</p> <p>[†] Hazard-Ratio basierend auf Wald-Test aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).</p> <p>[‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).</p> <p>Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht; EQ-5D, EuroQoL 5 Dimensionen Questionnaire; VAS, Visual Analogue Scale</p>		

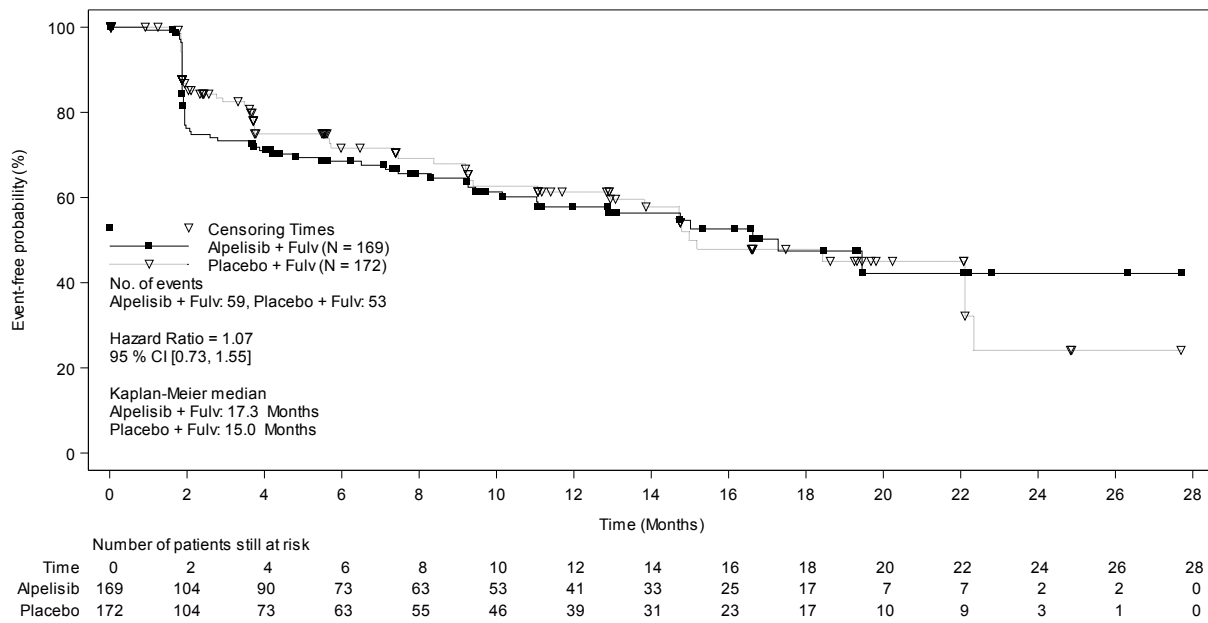


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): 7 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12. Juni 2018)

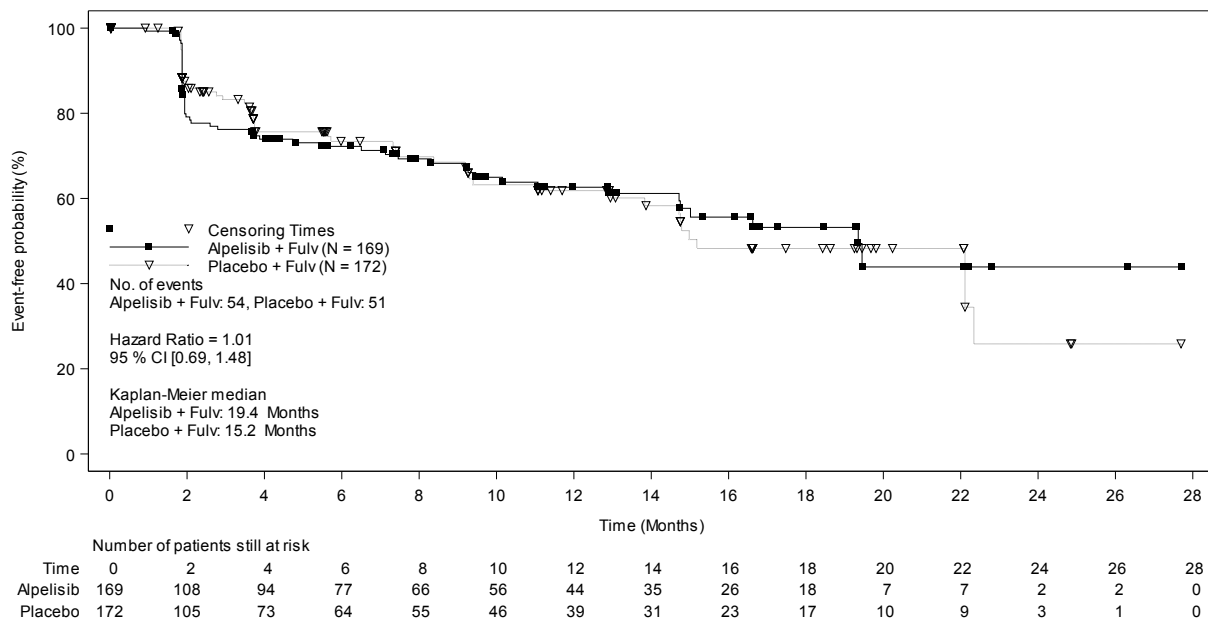


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): 10 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12. Juni 2018)

4.7.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität operationalisiert als EORTC QLQ-C30 – 1. Datenschnitt

Tabelle 4-6: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Zeit bis zur Verschlechterung (1. Datenschnitt 12. Juni 2018)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 172)
Zeit bis zur Verschlechterung* der Lebensqualität: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	65/169 (38,5)	54/172 (31,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	15,0 [9,3; n.e.]	16,6 [11,5; 20,2]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	1,12 [0,78; 1,61]	
p-Wert [‡]	0,553	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Lebensqualität: Körperliche Funktion		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	46/169 (27,2)	49/172 (28,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [14,7; n.e.]	19,7 [13,8; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,85 [0,57; 1,28]	
p-Wert [‡]	0,443	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Lebensqualität: Rollenfunktion		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	57/169 (33,7)	55/172 (32,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	17,3 [12,9; 26,3]	14,8 [11,7; 24,8]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,90 [0,61; 1,30]	
p-Wert [‡]	0,560	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Lebensqualität: Emotionale Funktion		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	54/169 (32,0)	47/172 (27,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	17,1 [12,9; n.e.]	22,1 [12,9; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,99 [0,67; 1,47]	
p-Wert [‡]	0,957	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Lebensqualität: Kognitive Funktion		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	51/169 (30,2)	48/172 (27,9)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	26,3 [13,1; 27,7]	19,3 [12,9; 24,9]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,91 [0,61; 1,36]	
p-Wert [‡]	0,636	

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 172)
Zeit bis zur Verschlechterung* der Lebensqualität: Soziale Funktion		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	54/169 (32,0)	39/172 (22,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	19,3 [16,6; n.e.]	22,1 [19,3; n.e.]
Hazard Ratio† [95%-KI]	1,23 [0,81; 1,87]	
p-Wert‡	0,334	

*Eine Verminderung des Scores um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.

† Hazard-Ratio basierend auf Wald-Test aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).

‡ p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht

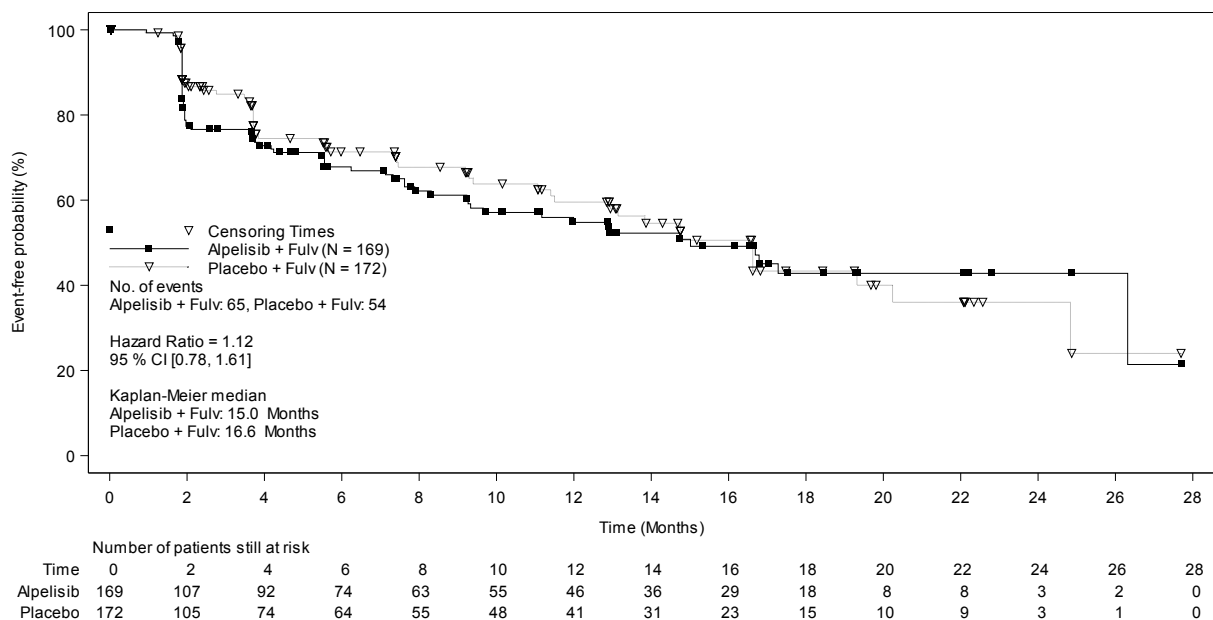


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12. Juni 2018)

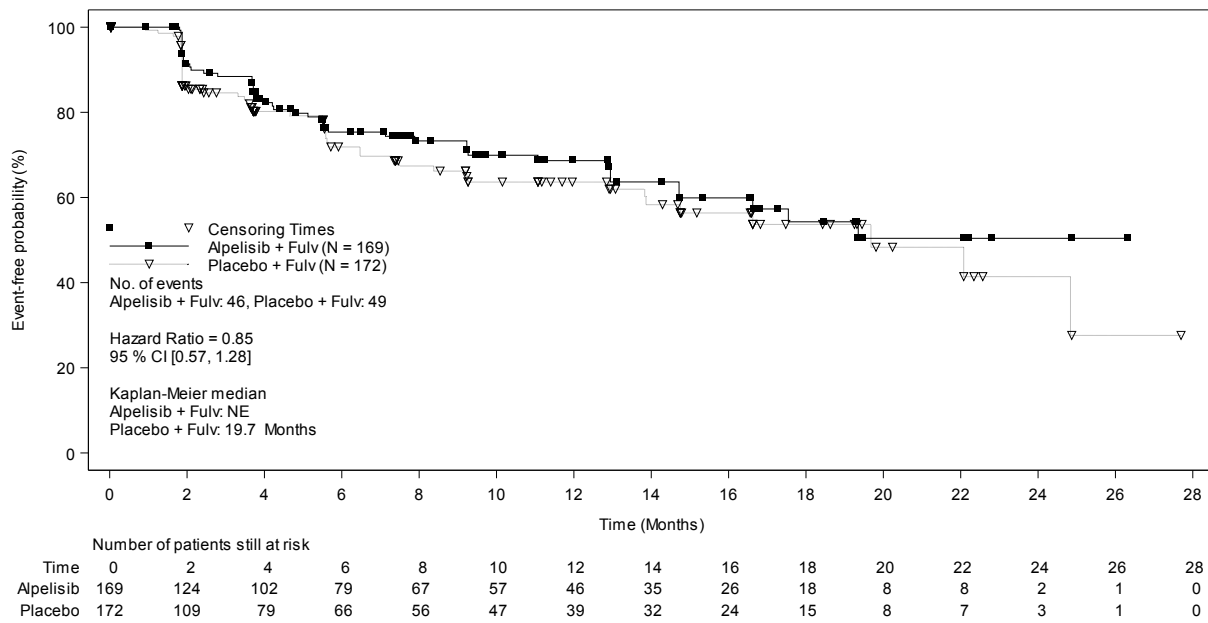


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12. Juni 2018)

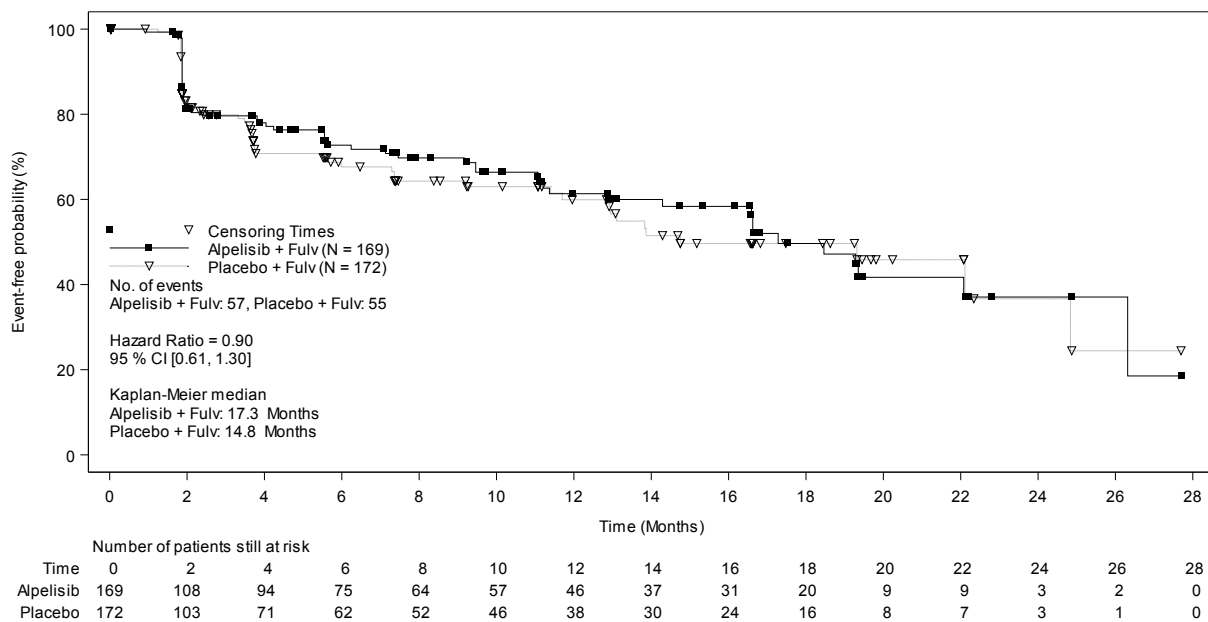


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12. Juni 2018)

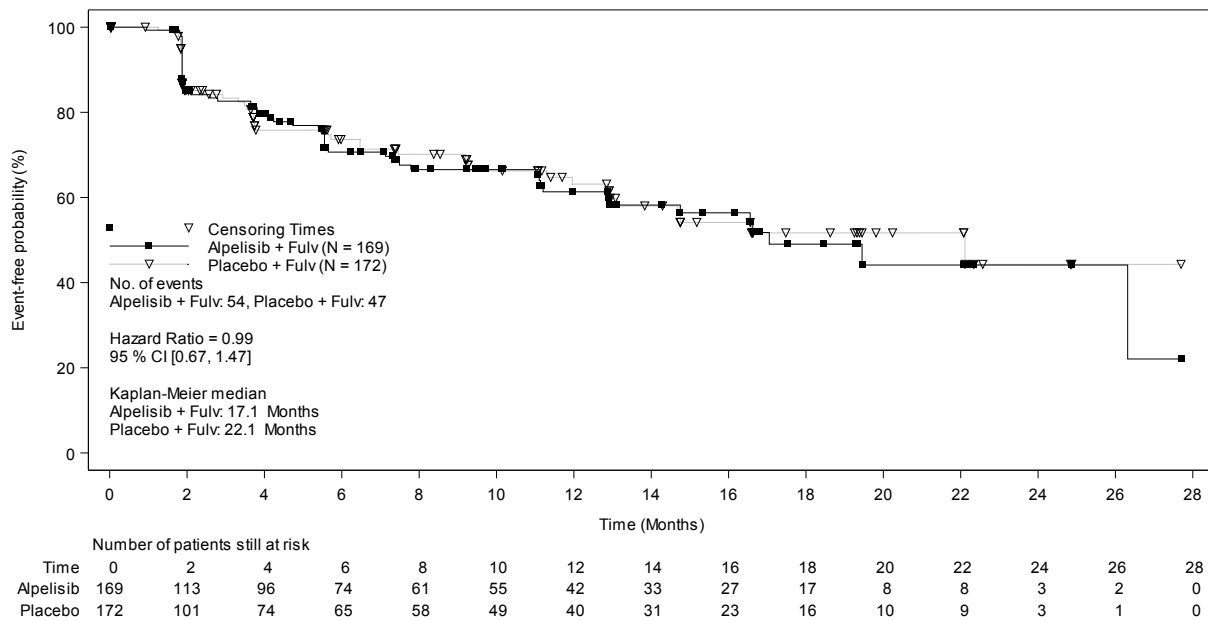


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12. Juni 2018)

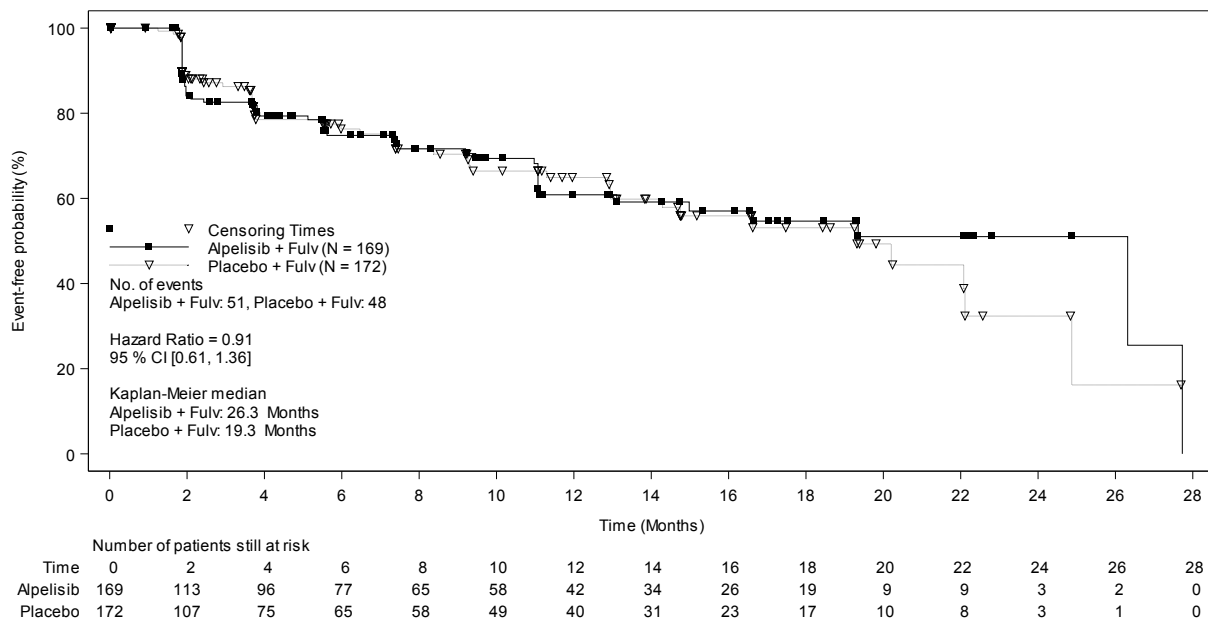


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Kognitive Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12. Juni 2018)

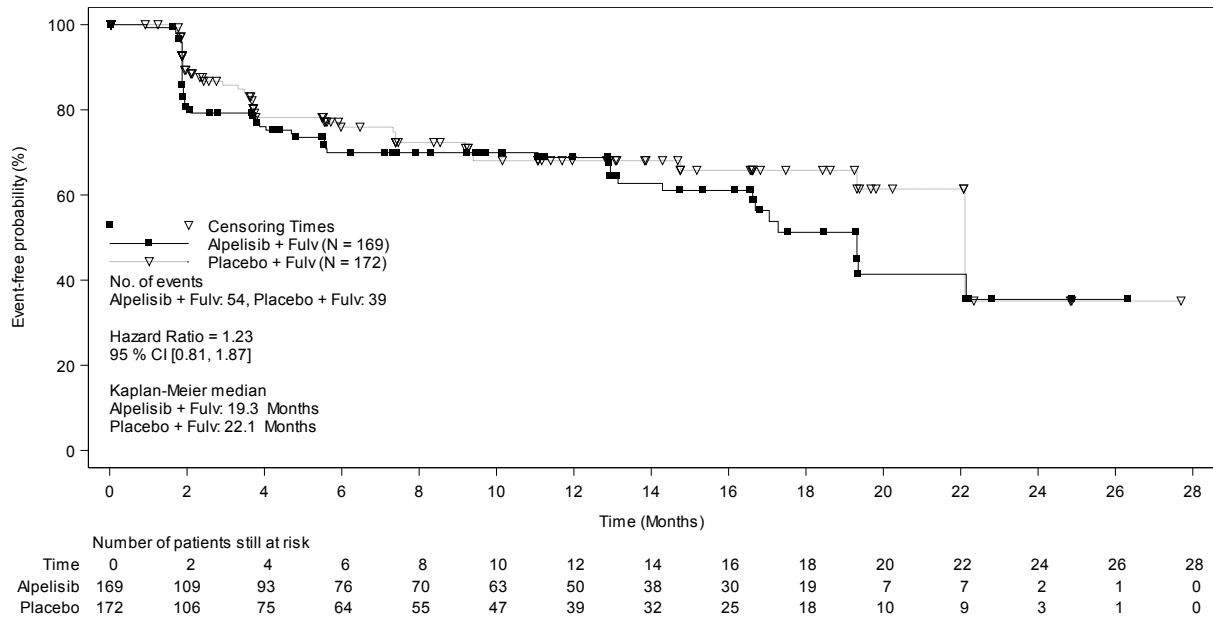


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Soziale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12. Juni 2018)

4.7.1.7 Verträglichkeit – 1. Datenschnitt

Tabelle 4-7: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads (1. Datenschnitt 12. Juni 2018)

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Unerwünschte Ereignisse		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	168/169 (99,4)	152/171 (88,9)
- maximaler CTCAE-Grad 1 (n, %)	4 (2,4)	44 (25,7)
- maximaler CTCAE-Grad 2 (n, %)	28 (16,6)	51 (29,8)
- maximaler CTCAE-Grad 3 (n, %)	116 (68,6)	46 (26,9)
- maximaler CTCAE-Grad 4 (n, %)	20 (11,8)	11 (6,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	0,2 [0,2; 0,3]	0,5 [0,4; 0,5]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	2,55 [2,00; 3,25]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	136/169 (80,5)	57/171 (33,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	0,9 [0,6; 1,3]	21,6 [18,6; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	3,98 [2,91; 5,44]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	61/169 (36,1)	31/171 (18,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	22,7 [17,0; n.e.]	n.e. [20,1; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	2,05 [1,33; 3,16]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch* führten		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	43/169 (25,4)	8/171 (4,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [22,7; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	5,80 [2,72; 12,33]	
p-Wert [‡]	<0,001	
* Therapieabbruch definiert als Beendigung der Therapie mit Alpelisib bzw. Placebo und/oder Fulvestrant, d. h. eine Beendigung der Fulvestrant-Behandlung unter Fortführung der Alpelisib- bzw. Placebo-Behandlung		

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
war im Rahmen der Studie ebenso gestattet wie die Beendigung der Alpelisib- bzw. Placebo-Behandlung unter Fortführung der Fulvestrant-Behandlung.		
† Hazard-Ratio basierend auf Wald-Test aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).		
* p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).		
Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht		

Tabelle 4-8: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse (SOC) (1. Datenschnitt 12. Juni 2018)

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
1. Datenschnitt 12. Juni 2018		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	19/169 (11,2)	15/171 (8,8)
- maximal CTCAE-Grad 1	8 (4,7)	5 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 2	3 (1,8)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 3	6 (3,6)	5 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 4	1 (0,6)	1 (0,6)
- CTCAE-Grad fehlend	1 (0,6)	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	1,09 [0,55; 2,17]	
p-Wert‡	0,806	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen des Nervensystems		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	72/169 (42,6)	48/171 (28,1)
- maximal CTCAE-Grad 1	40 (23,7)	32 (18,7)
- maximal CTCAE-Grad 2	27 (16,0)	13 (7,6)
- maximal CTCAE-Grad 3	5 (3,0)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	1 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	12,9 [7,5; n.e.]	n.e. [16,9; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	1,51 [1,05; 2,18]	
p-Wert‡	0,025	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
1. Datenschnitt 12. Juni 2018		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Psychiatrische Störungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	30/169 (17,8)	18/171 (10,5)
- maximal CTCAE-Grad 1	21 (12,4)	14 (8,2)
- maximal CTCAE-Grad 2	9 (5,3)	3 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,61 [0,89; 2,89]	
p-Wert [‡]	0,109	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	18/169 (10,7)	10/171 (5,8)
- maximal CTCAE-Grad 1	10 (5,9)	8 (4,7)
- maximal CTCAE-Grad 2	5 (3,0)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 3	3 (1,8)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,75 [0,81; 3,79]	
p-Wert [‡]	0,153	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	48/169 (28,4)	50/171 (29,2)
- maximal CTCAE-Grad 1	34 (20,1)	27 (15,8)
- maximal CTCAE-Grad 2	10 (5,9)	15 (8,8)
- maximal CTCAE-Grad 3	4 (2,4)	8 (4,7)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [16,6; n.e.]	n.e. [17,5; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,90 [0,60; 1,34]	
p-Wert [‡]	0,590	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
1. Datenschnitt 12. Juni 2018		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen des reproduktiven Systems oder der Brust		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	14 (8,3)	8 (4,7)
- maximal CTCAE-Grad 1	11 (6,5)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 2	3 (1,8)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,60 [0,67; 3,84]	
p-Wert [‡]	0,285	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	123/169 (72,8)	34/171 (19,9)
- maximal CTCAE-Grad 1	48 (28,4)	29 (17,0)
- maximal CTCAE-Grad 2	30 (17,8)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 3	45 (26,6)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	0,5 [0,5; 1,0]	n.e. [23,5; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	6,01 [4,10; 8,82]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gefäßerkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	33/169 (19,5)	29/171 (17,0)
- maximal CTCAE-Grad 1	16 (9,5)	19 (11,1)
- maximal CTCAE-Grad 2	7 (4,1)	7 (4,1)
- maximal CTCAE-Grad 3	10 (5,9)	3 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [22,7; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,06 [0,64; 1,75]	
p-Wert [‡]	0,809	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
1. Datenschnitt 12. Juni 2018		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Kardiale Erkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	11/169 (6,5)	18/171 (10,5)
- maximal CTCAE-Grad 1	8 (4,7)	11 (6,4)
- maximal CTCAE-Grad 2	2 (1,2)	3 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	3 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 4	1 (0,6)	1 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,53 [0,25; 1,12]	
p-Wert [‡]	0,091	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Augenerkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	29/169 (17,2)	11/171 (6,4)
- maximal CTCAE-Grad 1	23 (13,6)	9 (5,3)
- maximal CTCAE-Grad 2	5 (3,0)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 3	1 (0,6)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	27,1 [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	2,73 [1,36; 5,47]	
p-Wert [‡]	0,003	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gastrointestinale Erkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	146/169 (86,4)	83/171 (48,5)
- maximal CTCAE-Grad 1	54 (32,0)	47 (27,5)
- maximal CTCAE-Grad 2	67 (39,6)	29 (17,0)
- maximal CTCAE-Grad 3	25 (14,8)	7 (4,1)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	0,4 [0,3; 0,5]	8,3 [4,6; 20,2]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	3,09 [2,34; 4,08]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
1. Datenschnitt 12. Juni 2018		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	107/169 (63,3)	77/171 (45,0)
- maximal CTCAE-Grad 1	44 (26,0)	59 (34,5)
- maximal CTCAE-Grad 2	50 (29,6)	17 (9,9)
- maximal CTCAE-Grad 3	11 (6,5)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 4	2 (1,2)	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	1,6 [0,9; 3,8]	14,4 [5,3; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,75 [1,30; 2,35]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	79/169 (46,7)	54/171 (31,6)
- maximal CTCAE-Grad 1	32 (18,9)	27 (15,8)
- maximal CTCAE-Grad 2	38 (22,5)	17 (9,9)
- maximal CTCAE-Grad 3	9 (5,3)	8 (4,7)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	2 (1,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	11,2 [8,6; 15,2]	12,4 [10,4; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,40 [0,99; 1,98]	
p-Wert [‡]	0,058	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Verletzungen, Vergiftungen und Komplikationen bei Eingriffen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	14/169 (8,3)	11/171 (6,4)
- maximal CTCAE-Grad 1	7 (4,1)	5 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 2	3 (1,8)	3 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 3	4 (2,4)	3 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,11 [0,50; 2,45]	
p-Wert [‡]	0,796	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
1. Datenschnitt 12. Juni 2018		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Untersuchungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	86/169 (50,9)	38/171 (22,2)
- maximal CTCAE-Grad 1	20 (11,8)	7 (4,1)
- maximal CTCAE-Grad 2	34 (20,1)	7 (4,1)
- maximal CTCAE-Grad 3	28 (16,6)	19 (11,1)
- maximal CTCAE-Grad 4	4 (2,4)	5 (2,9)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	7,0 [4,5; 12,0]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		2,69 [1,83; 3,94]
p-Wert [‡]		<0,001
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	136/169 (80,5)	46/171 (26,9)
- maximal CTCAE-Grad 1	26 (15,4)	22 (12,9)
- maximal CTCAE-Grad 2	36 (21,3)	11 (6,4)
- maximal CTCAE-Grad 3	61 (36,1)	10 (5,8)
- maximal CTCAE-Grad 4	13 (7,7)	3 (1,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	0,5 [0,4; 0,9]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		5,37 [3,82; 7,56]
p-Wert [‡]		<0,001
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	86/169 (50,9)	70/171 (40,9)
- maximal CTCAE-Grad 1	41 (24,3)	41 (24,0)
- maximal CTCAE-Grad 2	32 (18,9)	25 (14,6)
- maximal CTCAE-Grad 3	13 (7,7)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	11,6 [6,8; 15,4]	10,2 [5,7; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		1,14 [0,83; 1,57]
p-Wert [‡]		0,419

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
1. Datenschnitt 12. Juni 2018		
<p>† Hazard-Ratio basierend auf Wald-Test aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).</p> <p>‡ p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).</p> <p>Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI, Konfidenzintervall; n.d., nicht durchgeführt; n.e., nicht erreicht; SOC, System Organ Class</p>		

Tabelle 4-9: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) (SOC) (1. Datenschnitt 12. Juni 2018)

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	45/169 (26,6)	1/171 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	51,79 [7,14; 375,57]	
p-Wert‡	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gefäßerkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	10/169 (5,9)	3/171 (1,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	3,10 [0,85; 11,29]	
p-Wert‡	0,070	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gastrointestinale Erkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	25/169 (14,8)	7/171 (4,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	3,53 [1,53; 8,18]	
p-Wert‡	0,002	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	13/169 (7,7)	1/171 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	12,92 [1,69; 98,83]	
p-Wert [‡]	0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	9/169 (5,3)	10/171 (5,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,83 [0,34; 2,05]	
p-Wert [‡]	0,686	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Untersuchungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	32/169 (18,9)	24/171 (14,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,32 [0,78; 2,25]	
p-Wert [‡]	0,302	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	74/169 (43,8)	13/171 (7,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [7,1; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	7,27 [4,03; 13,12]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	13/169 (7,7)	4/171 (2,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [22,7; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	2,85 [0,92; 8,78]	
p-Wert [‡]	0,057	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
† Hazard-Ratio basierend auf Wald-Test aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).		
‡ p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).		
Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht; SOC, System Organ Class		

Tabelle 4-10: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC) (1. Datenschnitt 12. Juni 2018)

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	11/169 (6,5)	0/171 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†		n.i.
p-Wert‡		<0,001
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gastrointestinale Erkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	12/169 (7,1)	6/171 (3,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†		1,84 [0,69; 4,92]
p-Wert‡		0,216
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	6/169 (3,6)	10/171 (5,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†		0,55 [0,20; 1,51]
p-Wert‡		0,235

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	23/169 (13,6)	3/171 (1,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	8,19 [2,46; 27,31]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	9/169 (5,3)	1/171 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	8,07 [1,02; 63,71]	
p-Wert [‡]	0,018	
<p>[†] Hazard-Ratio basierend auf Wald-Test aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).</p> <p>[‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).</p> <p>Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht; SOC, System Organ Class</p>		

Tabelle 4-11: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse (PT) (1. Datenschnitt 12. Juni 2018)

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
1. Datenschnitt 12. Juni 2018		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Bauchschmerzen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	18/169 (10,7)	12/171 (7,0)
- maximal CTCAE-Grad 1	12 (7,1)	6 (3,5)
- maximal CTCAE-Grad 2	3 (1,8)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 3	3 (1,8)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,36 [0,65; 2,83]	
p-Wert [‡]	0,409	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Alanin-Aminotransferase erhöht		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	13 (7,7)	9 (5,3)
- maximal CTCAE-Grad 1	5 (3,0)	5 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 2	2 (1,2)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 3	6 (3,6)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,38 [0,59; 3,23]	
p-Wert [‡]	0,457	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Alopezie		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	36/169 (21,3)	5/171 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 1	28 (16,6)	5 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 2	8 (4,7)	0
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	7,06 [2,77; 18,00]	
p-Wert [‡]	<0,001	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
1. Datenschnitt 12. Juni 2018		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Anämie		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	15 (8,9)	7 (4,1)
- maximal CTCAE-Grad 1	9 (5,3)	3 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 2	1 (0,6)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 3	4 (2,4)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
- Angabe fehlend	1 (0,6)	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	2,04 [0,83; 5,00]	
p-Wert [‡]	0,113	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gelenkschmerzen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	21/169 (12,4)	26/171 (15,2)
- maximal CTCAE-Grad 1	14 (8,3)	17 (9,9)
- maximal CTCAE-Grad 2	6 (3,6)	8 (4,7)
- maximal CTCAE-Grad 3	1 (0,6)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [22,3; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,67 [0,37; 1,21]	
p-Wert [‡]	0,182	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Aspartat-Aminotransferase erhöht		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	15 (8,9)	7 (4,1)
- maximal CTCAE-Grad 1	8 (4,7)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 2	3 (1,8)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 3	4 (2,4)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	1 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	2,08 [0,85; 5,10]	
p-Wert [‡]	0,103	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
1. Datenschnitt 12. Juni 2018		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Asthenie/Schwäche		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	27/169 (16,0)	22/171 (12,9)
- maximal CTCAE-Grad 1	9 (5,3)	16 (9,4)
- maximal CTCAE-Grad 2	16 (9,5)	6 (3,5)
- maximal CTCAE-Grad 3	2 (1,2)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,22 [0,69; 2,14]	
p-Wert [‡]	0,490	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Rückenschmerzen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	25/169 (14,8)	17/171 (9,9)
- maximal CTCAE-Grad 1	16 (9,5)	8 (4,7)
- maximal CTCAE-Grad 2	5 (3,0)	8 (4,7)
- maximal CTCAE-Grad 3	4 (2,4)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [22,7; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,29 [0,69; 2,41]	
p-Wert [‡]	0,418	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Serumkreatinin erhöht		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	21/169 (12,4)	2/171 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 1	8 (4,7)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 2	7 (4,1)	0
- maximal CTCAE-Grad 3	3 (1,8)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
- Keine Angabe	3 (1,8)	1 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	10,04 [2,35; 42,86]	
p-Wert [‡]	<0,001	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
1. Datenschnitt 12. Juni 2018		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Husten		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	15 (8,9)	17 (9,9)
- maximal CTCAE-Grad 1	13 (7,7)	12 (7,0)
- maximal CTCAE-Grad 2	1 (0,6)	5 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 3	1 (0,6)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,73 [0,36; 1,49]	
p-Wert [‡]	0,386	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Appetitabnahme		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	57/169 (33,7)	13/171 (7,6)
- maximal CTCAE-Grad 1	42 (24,9)	10 (5,8)
- maximal CTCAE-Grad 2	14 (8,3)	3 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 3	1 (0,6)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	4,93 [2,69; 9,00]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Diarrhoe		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	92/169 (54,4)	19/171 (11,1)
- maximal CTCAE-Grad 1	49 (29,0)	12 (7,0)
- maximal CTCAE-Grad 2	30 (17,8)	6 (3,5)
- maximal CTCAE-Grad 3	13 (7,7)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	6,0 [2,6; 8,9]	24,9 [23,4; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	6,44 [3,92; 10,58]	
p-Wert [‡]	<0,001	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
1. Datenschnitt 12. Juni 2018		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Mundtrockenheit		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	17/169 (10,1)	5/171 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 1	16 (9,5)	5 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 2	1 (0,6)	0
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	3,50 [1,29; 9,49]	
p-Wert [‡]	0,009	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Trockene Haut		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	23/169 (13,6)	5/171 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 1	20 (11,8)	3 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 2	3 (1,8)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	4,67 [1,77; 12,30]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Geschmackssinnstörung		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	28/169 (16,6)	6/171 (3,5)
- maximal CTCAE-Grad 1	22 (13,0)	6 (3,5)
- maximal CTCAE-Grad 2	6 (3,6)	0
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	4,69 [1,94; 11,34]	
p-Wert [‡]	<0,001	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
1. Datenschnitt 12. Juni 2018		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Dyspepsie/Verdauungsstörungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	23/169 (13,6)	6/171 (3,5)
- maximal CTCAE-Grad 1	18 (10,7)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 2	5 (3,0)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	3,97 [1,62; 9,77]	
p-Wert [‡]	0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Dyspnoe		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	12/169 (7,1)	18/171 (10,5)
- maximal CTCAE-Grad 1	10 (5,9)	9 (5,3)
- maximal CTCAE-Grad 2	2 (1,2)	7 (4,1)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,62 [0,30; 1,30]	
p-Wert [‡]	0,202	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Fatigue		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	40/169 (23,7)	26/171 (15,2)
- maximal CTCAE-Grad 1	19 (11,2)	21 (12,3)
- maximal CTCAE-Grad 2	16 (9,5)	5 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 3	5 (3,0)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,63 [0,99; 2,68]	
p-Wert [‡]	0,0497	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
1. Datenschnitt 12. Juni 2018		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gamma-Glutamyltransferase erhöht		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	16 (9,5)	14 (8,2)
- maximal CTCAE-Grad 1	6 (3,6)	3 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 2	3 (1,8)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 3	7 (4,1)	8 (4,7)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	2 (1,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,06 [0,51; 2,17]	
p-Wert [‡]	0,882	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Kopfschmerzen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	29/169 (17,2)	23/171 (13,5)
- maximal CTCAE-Grad 1	17 (10,1)	18 (10,5)
- maximal CTCAE-Grad 2	10 (5,9)	5 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 3	2 (1,2)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,14 [0,66; 1,97]	
p-Wert [‡]	0,640	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Hyperglykämie		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	110/169 (65,1)	15/171 (8,8)
- maximal CTCAE-Grad 1	19 (11,2)	10 (5,8)
- maximal CTCAE-Grad 2	29 (17,2)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 3	54 (32,0)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	8 (4,7)	1 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	1,1 [0,5;2,8]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	11,52 [6,70; 19,81]	
p-Wert [‡]	<0,001	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
1. Datenschnitt 12. Juni 2018		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Hypertonie		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	14 (8,3)	9 (5,3)
- maximal CTCAE-Grad 1	3 (1,8)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 2	3 (1,8)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 3	8 (4,7)	3 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,47 [0,63; 3,40]	
p-Wert [‡]	0,365	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Hypokaliämie		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	18/169 (10,7)	4/171 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 1	4 (2,4)	3 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 2	5 (3,0)	0
- maximal CTCAE-Grad 3	6 (3,6)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 4	3 (1,8)	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	4,37 [1,48; 12,93]	
p-Wert [‡]	0,004	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Insomnie/Schlaflosigkeit		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	17/169 (10,1)	3/171 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 1	13 (7,7)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 2	4 (2,4)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	5,65 [1,65; 19,29]	
p-Wert [‡]	0,002	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Schleimhautentzündung		

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
1. Datenschnitt 12. Juni 2018		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	27/169 (16,0)	3/171 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 1	11 (6,5)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 2	13 (7,7)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 3	3 (1,8)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	9,58 [2,90; 31,58]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Übelkeit		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	77/169 (45,6)	34/171 (19,9)
- maximal CTCAE-Grad 1	52 (30,8)	27 (15,8)
- maximal CTCAE-Grad 2	21 (12,4)	7 (4,1)
- maximal CTCAE-Grad 3	4 (2,4)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [3,7; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	2,85 [1,90; 4,28]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Periphere Ödeme		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	19/169 (11,2)	8/171 (4,7)
- maximal CTCAE-Grad 1	14 (8,3)	6 (3,5)
- maximal CTCAE-Grad 2	5 (3,0)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	2,28 [1,00; 5,22]	
p-Wert [‡]	0,044	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
1. Datenschnitt 12. Juni 2018		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Juckreiz		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	26/169 (15,4)	6/171 (3,5)
- maximal CTCAE-Grad 1	19 (11,2)	6 (3,5)
- maximal CTCAE-Grad 2	5 (3,0)	0
- maximal CTCAE-Grad 3	2 (1,2)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	4,36 [1,79; 10,60]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Fieber		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	22/169 (13,0)	12/171 (7,0)
- maximal CTCAE-Grad 1	18 (10,7)	9 (5,3)
- maximal CTCAE-Grad 2	3 (1,8)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 4	1 (0,6)	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,91 [0,95; 3,87]	
p-Wert [‡]	0,067	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Exanthem/Hautausschlag		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	67/169 (39,6)	11/171 (6,4)
- maximal CTCAE-Grad 1	34 (20,1)	9 (5,3)
- maximal CTCAE-Grad 2	11 (6,5)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 3	22 (13,0)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	15,36 [3,66; 64,37]	
p-Wert [‡]	<0,001	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
1. Datenschnitt 12. Juni 2018		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Makulopapulöser Hautausschlag		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	25/169 (14,8)	2/171 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 1	5 (3,0)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 2	5 (3,0)	0
- maximal CTCAE-Grad 3	15 (8,9)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	15,36 [3,66; 64,37]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Stomatitis		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	45/169 (26,6)	11/171 (6,4)
- maximal CTCAE-Grad 1	20 (11,8)	9 (5,3)
- maximal CTCAE-Grad 2	20 (11,8)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 3	5 (3,0)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	4,59 [2,37; 8,87]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Harnwegsinfektion		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	19/169 (11,2)	10/171 (5,8)
- maximal CTCAE-Grad 1	6 (3,6)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 2	11 (6,5)	3 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 3	2 (1,2)	3 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,70 [0,78; 3,70]	
p-Wert [‡]	0,173	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
1. Datenschnitt 12. Juni 2018		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erbrechen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	43/169 (25,4)	16/171 (9,4)
- maximal CTCAE-Grad 1	36 (21,3)	10 (5,8)
- maximal CTCAE-Grad 2	7 (4,1)	6 (3,5)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	2,81 [1,58; 4,99]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gewichtsabnahme		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	45/169 (26,6)	1/171 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 1	15 (8,9)	0
- maximal CTCAE-Grad 2	24 (14,2)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 3	6 (3,6)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	49,13 [6,77; 345,29]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Obstipation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	13 (7,7)	16 (9,4)
- maximal CTCAE-Grad 1	10 (5,9)	11 (6,4)
- maximal CTCAE-Grad 2	3 (1,8)	5 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [26,9; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,74 [0,36; 1,55]	
p-Wert [‡]	0,428	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
1. Datenschnitt 12. Juni 2018		
Aphthöse Ulzeration		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	10 (5,9)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 1	5 (3,0)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 2	5 (3,0)	0
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	9,67 [1,24; 75,55]	
p-Wert‡	0,008	
Nasopharyngitis		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	12 (7,1)	14 (8,2)
- maximal CTCAE-Grad 1	9 (5,3)	9 (5,3)
- maximal CTCAE-Grad 2	3 (1,8)	5 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,75 [0,34; 1,62]	
p-Wert‡	0,461	
Infektion des oberen Respirationstrakts		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	8 (4,7)	12 (7,0)
- maximal CTCAE-Grad 1	4 (2,4)	5 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 2	4 (2,4)	7 (4,1)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,50 [0,20; 1,27]	
p-Wert‡	0,138	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
1. Datenschnitt 12. Juni 2018		
Lipase erhöht		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	11 (6,5)	8 (4,7)
- maximal CTCAE-Grad 1	0	0
- maximal CTCAE-Grad 2	1 (0,6)	0
- maximal CTCAE-Grad 3	8 (4,7)	5 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 4	2 (1,2)	3 (1,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,24 [0,50; 3,10]	
p-Wert [‡]	0,642	
Extremitätenschmerzen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	14 (8,3)	13 (7,6)
- maximal CTCAE-Grad 1	12 (7,1)	12 (7,0)
- maximal CTCAE-Grad 2	2 (1,2)	0
- maximal CTCAE-Grad 3	0	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [25,2; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,98 [0,46; 2,08]	
p-Wert [‡]	0,948	
Muskelspasmen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	11 (6,5)	5 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 1	8 (4,7)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 2	3 (1,8)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	2,13 [0,74; 6,14]	
p-Wert [‡]	0,153	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
1. Datenschnitt 12. Juni 2018		
Myalgien		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	11 (6,5)	5 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 1	7 (4,1)	5 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 2	3 (1,8)	0
- maximal CTCAE-Grad 3	1 (0,6)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	2,05 [0,71; 5,93]	
p-Wert [‡]	0,175	
Muskuloskelettale Schmerzen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	10 (5,9)	10 (5,8)
- maximal CTCAE-Grad 1	7 (4,1)	9 (5,3)
- maximal CTCAE-Grad 2	3 (1,8)	0
- maximal CTCAE-Grad 3	0	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,89 [0,37; 2,15]	
p-Wert [‡]	0,799	
Schwindel		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	12 (7,1)	11 (6,4)
- maximal CTCAE-Grad 1	9 (5,3)	11 (6,4)
- maximal CTCAE-Grad 2	2 (1,2)	0
- maximal CTCAE-Grad 3	1 (0,6)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,01 [0,45; 2,30]	
p-Wert [‡]	0,972	

Verträglichkeit		SOLAR-1	
		Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
1. Datenschnitt 12. Juni 2018			
Lymphödem			
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	10 (5,9)	2 (1,2)	
- maximal CTCAE-Grad 1	7 (4,1)	1 (0,6)	
- maximal CTCAE-Grad 2	3 (1,8)	1 (0,6)	
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0	
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0	
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis			
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	4,73 [1,04; 21,64]		
p-Wert [‡]	0,027		
Aufsteigende Hitze			
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	7 (4,1)	14 (8,2)	
- maximal CTCAE-Grad 1	7 (4,1)	13 (7,6)	
- maximal CTCAE-Grad 2	0	1 (0,6)	
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0	
- 0maximal CTCAE-Grad 4	0	0	
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis			
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,48 [0,19; 1,19]		
p-Wert [‡]	0,106		
[†] Hazard-Ratio basierend auf Wald-Test aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein). [‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein). Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht; PT, Preferred Terms			

Tabelle 4-12: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3-4) (PT) (1. Datenschnitt 12. Juni 2018)

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Diarrhoe		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	13/169 (7,7)	1/171 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	12,48 [1,63; 95,48]	
p-Wert [‡]	0,002	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gammaglutamyltransferase erhöht		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	7/169 (4,1)	10/171 (5,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,63 [0,24; 1,68]	
p-Wert [‡]	0,354	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Hyperglykämie		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	62/169 (36,7)	1/171 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	76,36 [10,59; 550,86]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Hypokalämie		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	9/169 (5,3)	1/171 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	8,23 [1,04; 65,13]	
p-Wert [‡]	0,017	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Lipase erhöht		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	10/169 (5,9)	8/171 (4,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,12 [0,44; 2,84]	
p-Wert [‡]	0,818	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Exanthem/Hautausschlag		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	22/169 (13,0)	1/171 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	23,03 [3,10; 170,89]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Makulopapulöser Hautausschlag		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	15/169 (8,9)	1/171 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	16,37 [2,16; 124,07]	
p-Wert [‡]	<0,001	
[†] Hazard-Ratio basierend auf Wald-Test aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein). [‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein). Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht; PT, Preferred Terms		

Tabelle 4-13: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (PT) (1. Datenschnitt 12 Juni 2018)

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Hyperglykämie		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	17/169 (10,1)	0/171 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	n.e. [0,00; n.e.]	
p-Wert [‡]	<0,001	
[†] Hazard-Ratio basierend auf Wald-Test aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein). [‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein). Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht		

Tabelle 4-14: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch* führten (SOC) (1. Datenschnitt vom 12. Juni 2018)

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	0 (0,0)	2 (1,2)
Kardiale Erkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	1 (0,6)	0 (0,0)
Augenerkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	1 (0,6)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	14 (8,3)	0 (0,0)
Gastrointestinale Erkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	13 (7,7)	1 (0,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	7 (4,1)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	1 (0,6)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	2 (1,2)	1 (0,6)
Untersuchungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	5 (3,0)	3 (1,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	15 (8,9)	0 (0,0)
Verletzungen, Vergiftungen und Komplikationen bei Eingriffen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	2 (1,2)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	1 (0,6)	1 (0,6)
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	1 (0,6)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	1 (0,6)	1 (0,6)
Gefäßerkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	0 (0,0)	1 (0,6)

* Therapieabbruch definiert als Beendigung der Therapie mit Alpelisib bzw. Placebo und/oder Fulvestrant, d. h. eine Beendigung der Fulvestrant-Behandlung unter Fortführung der Alpelisib- bzw. Placebo-Behandlung war im Rahmen der Studie ebenso gestattet wie die Beendigung der Alpelisib- bzw. Placebo-Behandlung unter Fortführung der Fulvestrant-Behandlung.

Abkürzung: SOC, System Organ Class

Tabelle 4-15: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch* führten (PT)

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Anzahl der Ereignisse mit einer Häufigkeit von $\geq 3,0$ % in mindestens einem Behandlungsarm		
Hyperglykämie	11 (6,5%)	0
Exanthem/Hautausschlag	8 (4,7%)	0
Diarrhoe	6 (3,6%)	0
Anzahl der Ereignisse mit einer Häufigkeit von $< 3,0$ % in mindestens einem Behandlungsarm		
Akute Nierenerkrankung	1	0
Trockener Mund	1	0
Dysphagie	1	0
Dyspnoe	0	1
Erythem	1	0
Erythema multiforme	1	0
Fatigue	3	0
Folliculitis	1	0
Hüftfraktur	1	0
Hypersensitivität	1	0
Unerwünschte Arzneimittelreaktion	1	0
Hypokalämie	1	0
Interstitielle Lungenerkrankung	0	1
Lipase erhöht	3	3
Lymphödem	0	1
Trockene Schleimhäute	1	0
Schleimhautentzündung	2	0
Übelkeit	3	0
Neutropenie	0	1
Orale Schmerzen	0	1
Pleuraerguss	0	1

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Asthenie/Schwäche	1	0
Pneumonie	1	1
Pneumonitis	1	0
Fieber	1	0
Strahlenproktitis	1	0
Makulopapulöser Hautausschlag	2	0
Hautreaktion	1	0
Kompression des Spinalkanals	0	1
Stevens-Johnson-Syndrom	1	0
Stomatitis	3	1
Serumkreatinin erhöht	1	0
Thrombose	0	1
Erbrechen	2	0
Gewichtsabnahme	1	0
Xerophthalmie	1	0
Herzstillstand	1	0
Appetitlosigkeit	2	0
Diabetes mellitus	1	0
Schwindel	1	0
* Therapieabbruch definiert als Beendigung der Therapie mit Alpelisib bzw. Placebo und/oder Fulvestrant, d. h. eine Beendigung der Fulvestrant-Behandlung unter Fortführung der Alpelisib- bzw. Placebo-Behandlung war im Rahmen der Studie ebenso gestattet wie die Beendigung der Alpelisib- bzw. Placebo-Behandlung unter Fortführung der Fulvestrant-Behandlung.		

Tabelle 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Gesamtraten) (1. Datenschnitt 12. Juni 2018)

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Hyperglykämie		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	113/169 (66,9)	17/171 (9,9)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	1,0 [0,5; 2,8]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	10,45 [6,26; 17,45]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Exanthem/Hautausschlag		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	100/169 (59,2)	14/171 (8,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	1,2 [0,5; 5,6]	n.e. [23,5; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	10,54 [6,01; 18,49]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Schwere kutane Reaktionen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	3/169 (1,8)	0/171 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	n.i.	
p-Wert [‡]	0,081	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Hypersensitivität und anaphylaktische Reaktionen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	29/169 (17,2)	6/171 (3,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	27,1 [27,1; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	4,99 [2,07; 12,01]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Pneumonitis		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	2/169 (1,2%)	1/171 (0,6%)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,73 [0,16; 19,15]	
p-Wert [‡]	0,651	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gastrointestinale Toxizität		

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	124/169 (73,4)	51/171 (29,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	0,9 [0,4; 1,5]	n.e. [17,8; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	3,78 [2,71; 5,27]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Pankreatitis		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	11/169 (6,5)	11/171 (6,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,89 [0,39; 2,07]	
p-Wert [‡]	0,795	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Osteonekrose des Kiefers		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	8/169 (4,7)	2/171 (1,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	3,41 [0,72; 16,07]	
p-Wert [‡]	0,100	
[†] Hazard-Ratio basierend auf Wald-Test aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein). [‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein). Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht		

Tabelle 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (CTCAE-Grad 3/4) (1. Datenschnitt 12. Juni 2018)

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Hyperglykämie (CTCAE-Grad 3/4)		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	64/169 (37,9)	1/171 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [17,0; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	79,29 [11,0; 571,71]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Exanthem/Hautausschlag CTCAE-Grad 3/4)		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	40/169 (23,7)	1/171 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	45,28 [6,23; 329,41]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Schwere kutane Reaktionen (CTCAE-Grad 3/4)		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	3/169 (1,8)	0/171 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	n.i.	
p-Wert [‡]	0,081	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Hypersensitivität und anaphylaktische Reaktionen (CTCAE-Grad 3/4)		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	3/169 (1,8)	0/171 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	n.i.	
p-Wert [‡]	0,090	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Pneumonitis (CTCAE-Grad 3/4)		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	0/169 (0,0)	1/171 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,00 [0,00; n.e.]	
p-Wert [‡]	0,317	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gastrointestinale Toxizität (CTCAE-Grad 3/4)		

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	16/169 (9,5)	1/171 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	15,15 [2,01; 114,36]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Pankreatitis (CTCAE-Grad 3/4)		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	10/169 (5,9)	11/171 (6,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,80 [0,34; 1,89]	
p-Wert [‡]	0,608	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Osteonekrose des Kiefers (CTCAE-Grad 3/4)		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	4/169 (2,4)	0/171 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	n.e. [0,00; n.e.]	
p-Wert [‡]	0,061	
[†] Hazard-Ratio basierend auf Wald-Test aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein). [‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein). Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht; n.i., nicht sinnvoll interpretierbar		

Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Schwerwiegende UE) (1. Datenschnitt 12. Juni 2018)

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Hyperglykämie*		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	18/169 (10,7)	0/171 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		n.i.
p-Wert [‡]		<0,001
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Exanthem/Hautausschlag		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	7/169 (4,1)	0/171 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		n.i.
p-Wert [‡]		0,007
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Schwere kutane Reaktionen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	3/169 (1,8)	0/171 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		n.i.
p-Wert [‡]		0,081
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Hypersensitivität und anaphylaktische Reaktionen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	1/169 (0,6)	0/171 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		n.i.
p-Wert [‡]		0,311
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Pneumonitis		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	0/169 (0,0%)	1/171 (0,6%)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		n.i.
p-Wert [‡]		0,317
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gastrointestinale Toxizität		

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	5/169 (3,0%)	1/171 (0,6%)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	4,47 [0,52; 38,56]	
p-Wert [‡]	0,136	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Pankreatitis		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	0/169 (0,0%)	0/171 (0,0%)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	Nicht berechnet	
p-Wert [‡]	Nicht berechnet	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Osteonekrose des Kiefers		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	5/169 (3,0)	0/171 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	n.e. [0,00; n.e.]	
p-Wert [‡]	0,033	
[†] Hazard-Ratio basierend auf Wald-Test aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein). [‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein). Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht		

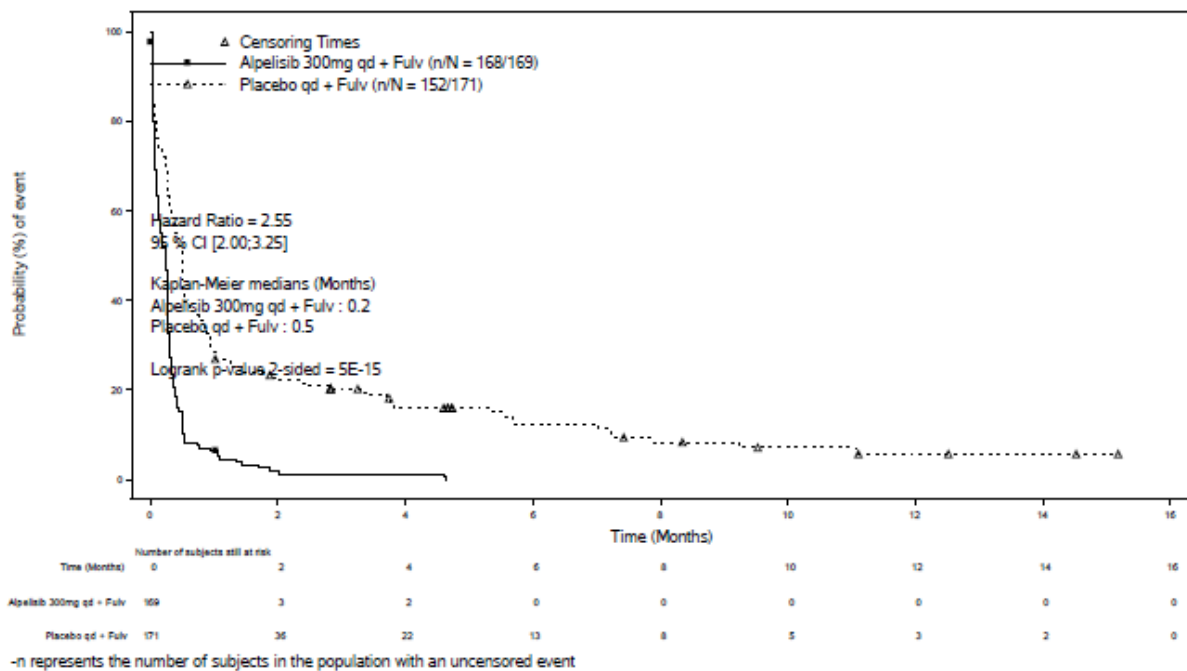


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

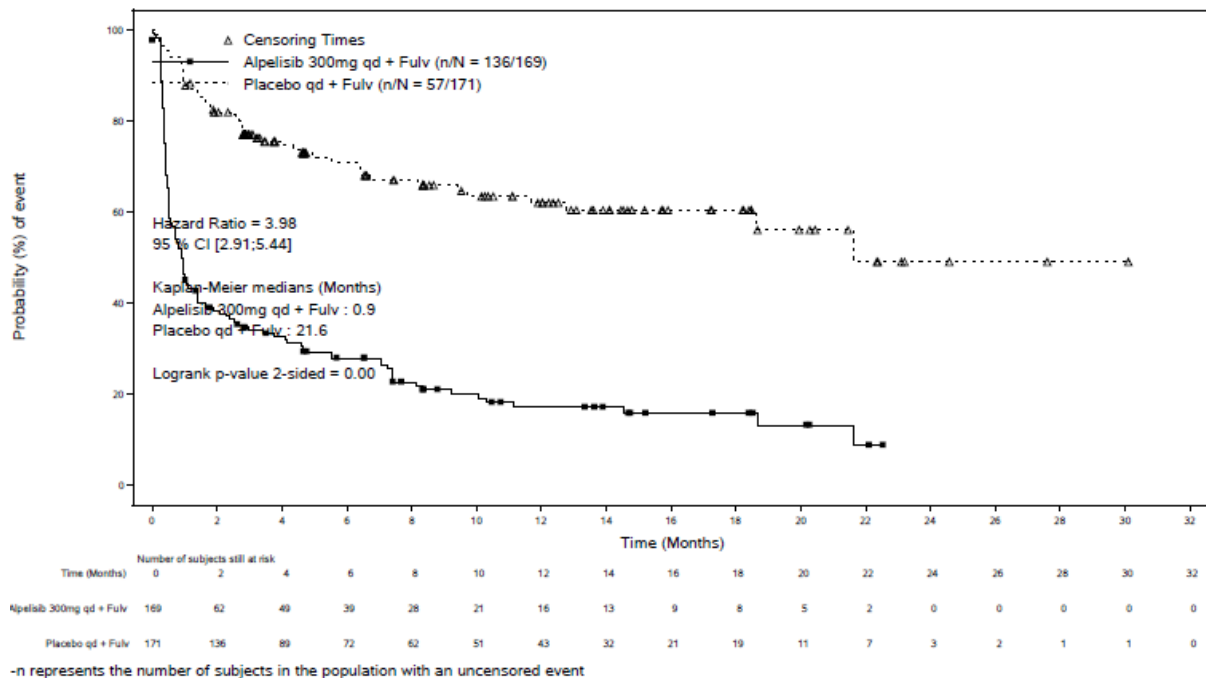


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

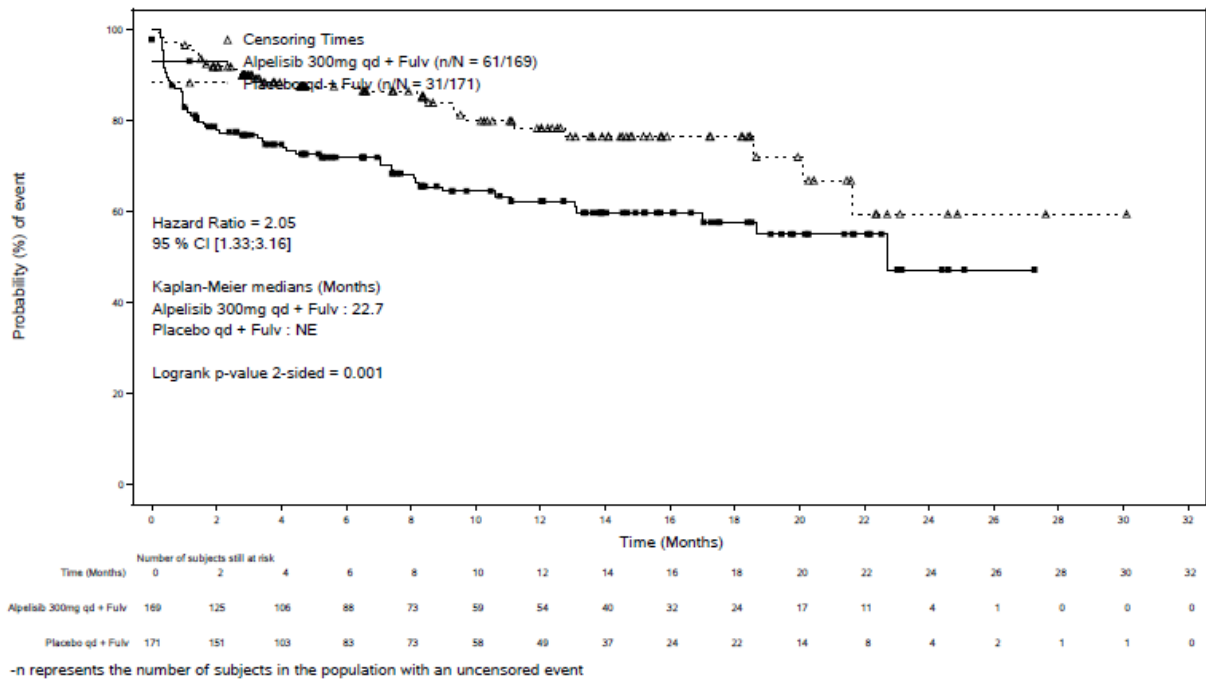


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

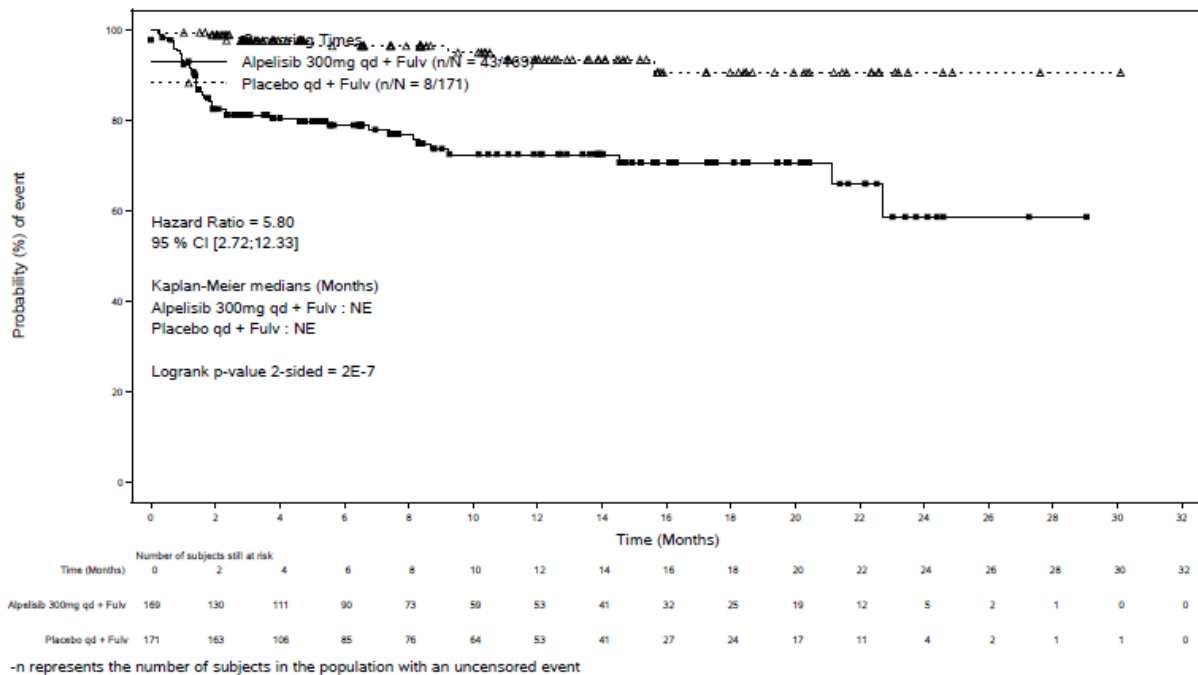


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

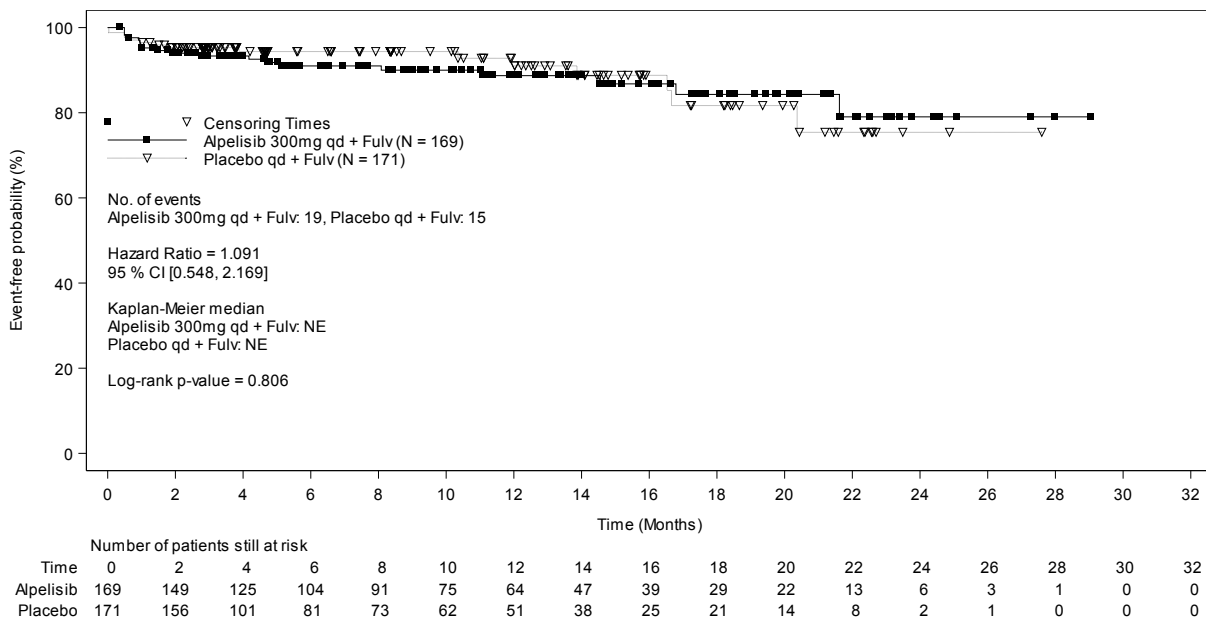


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

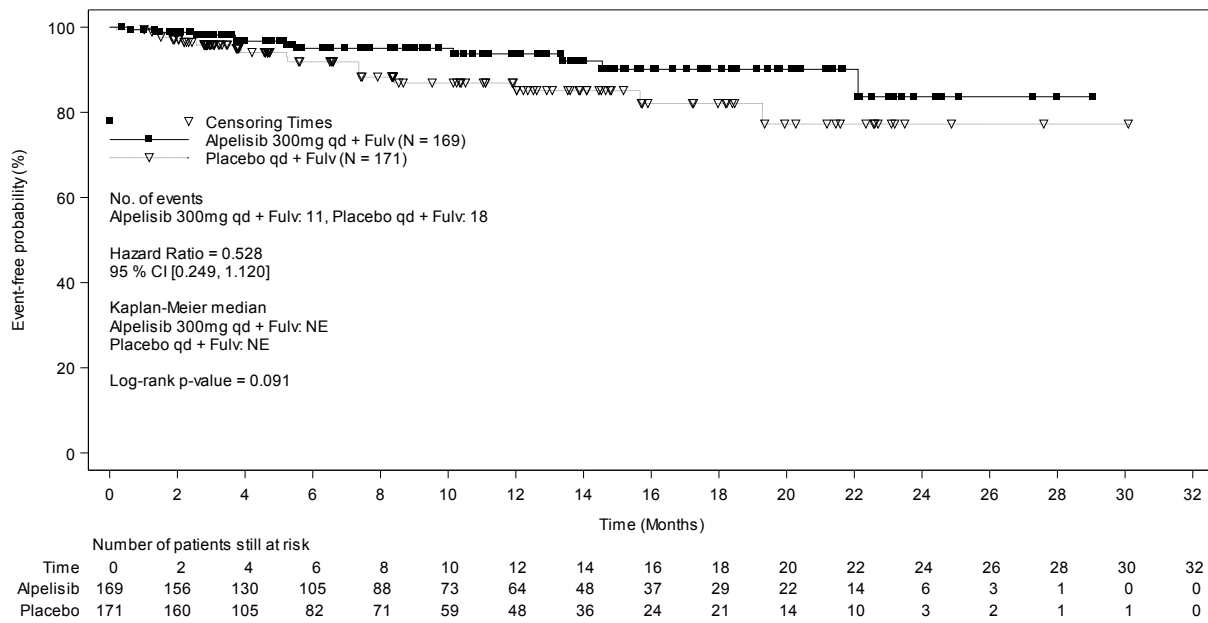


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Kardiale Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

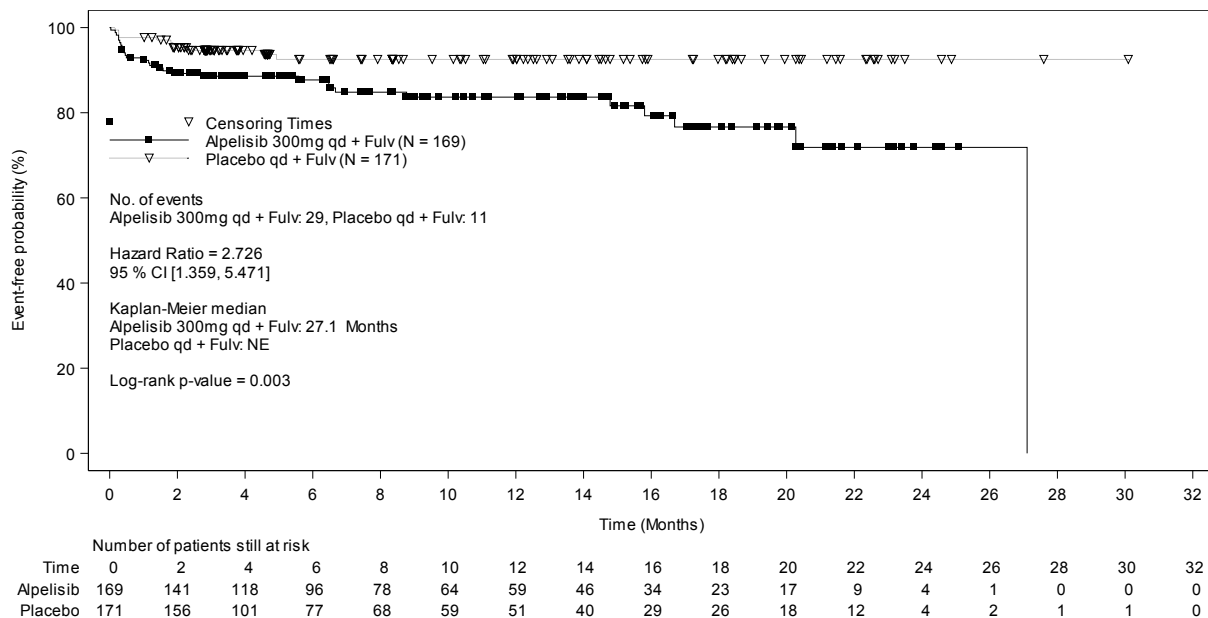


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Augenerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

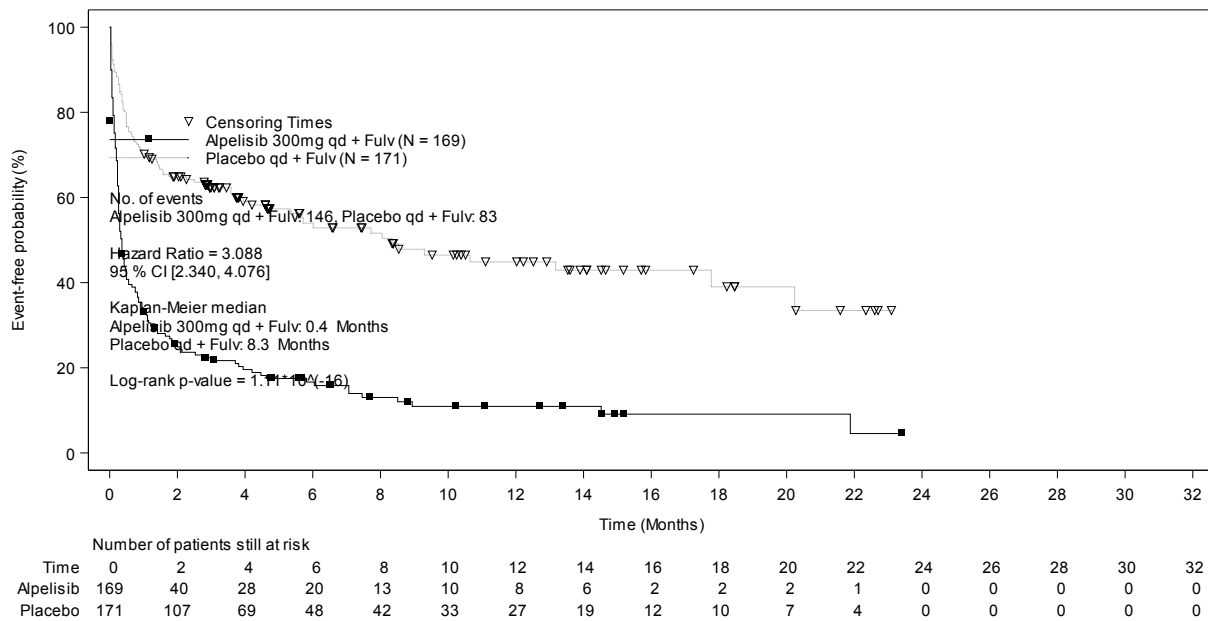


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

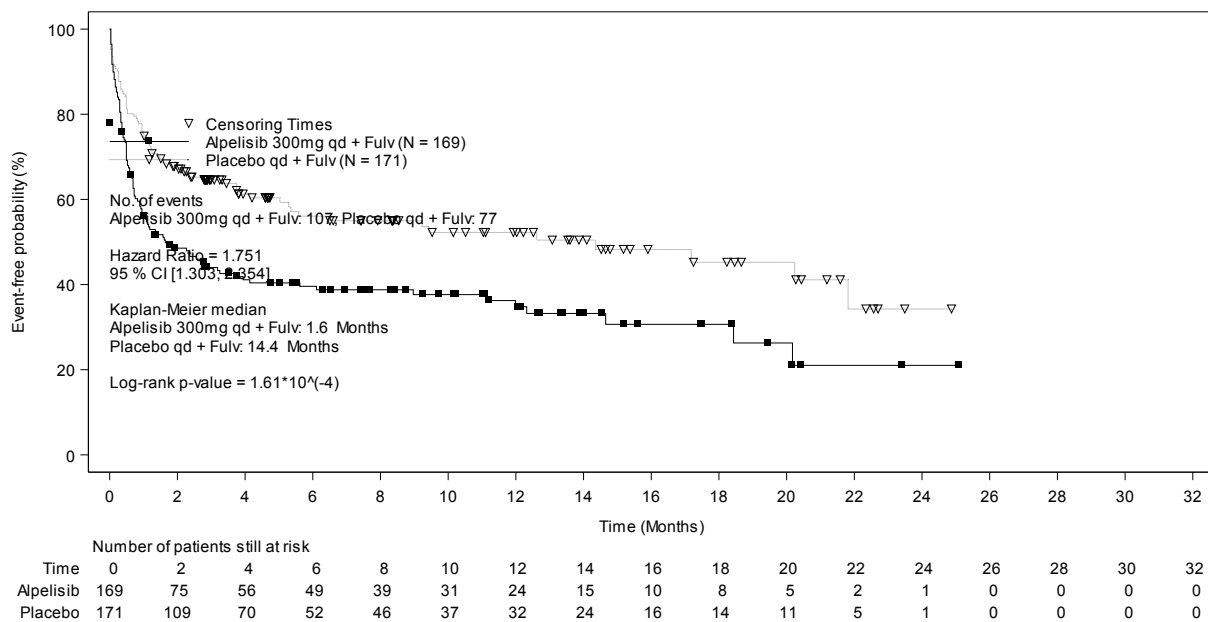


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

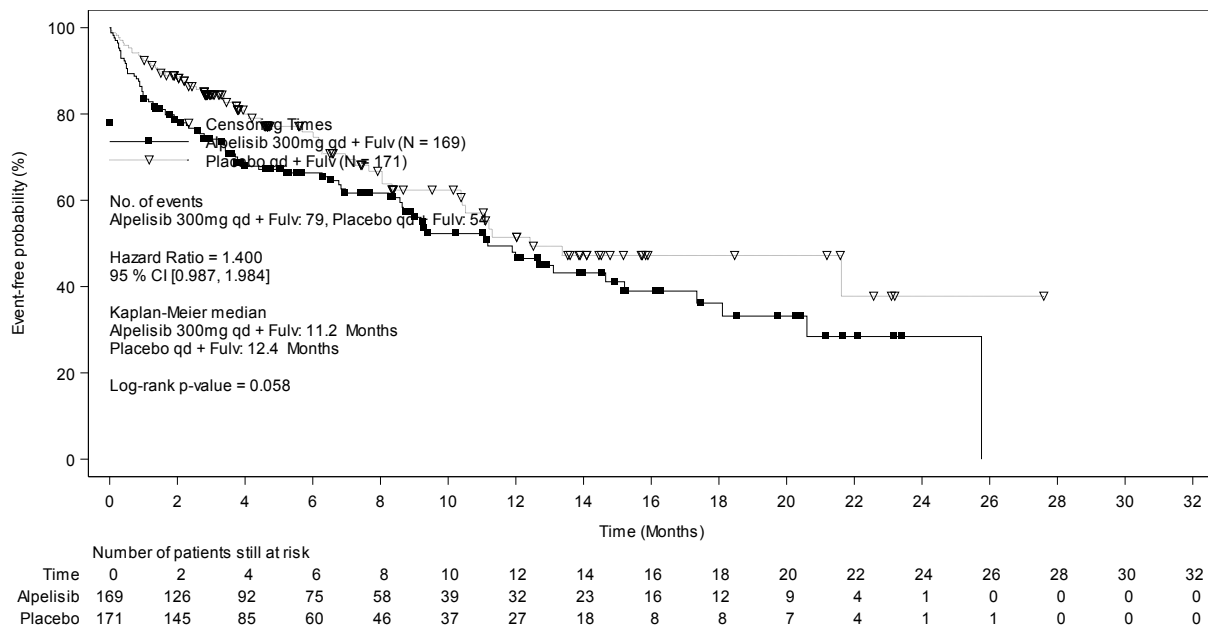


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

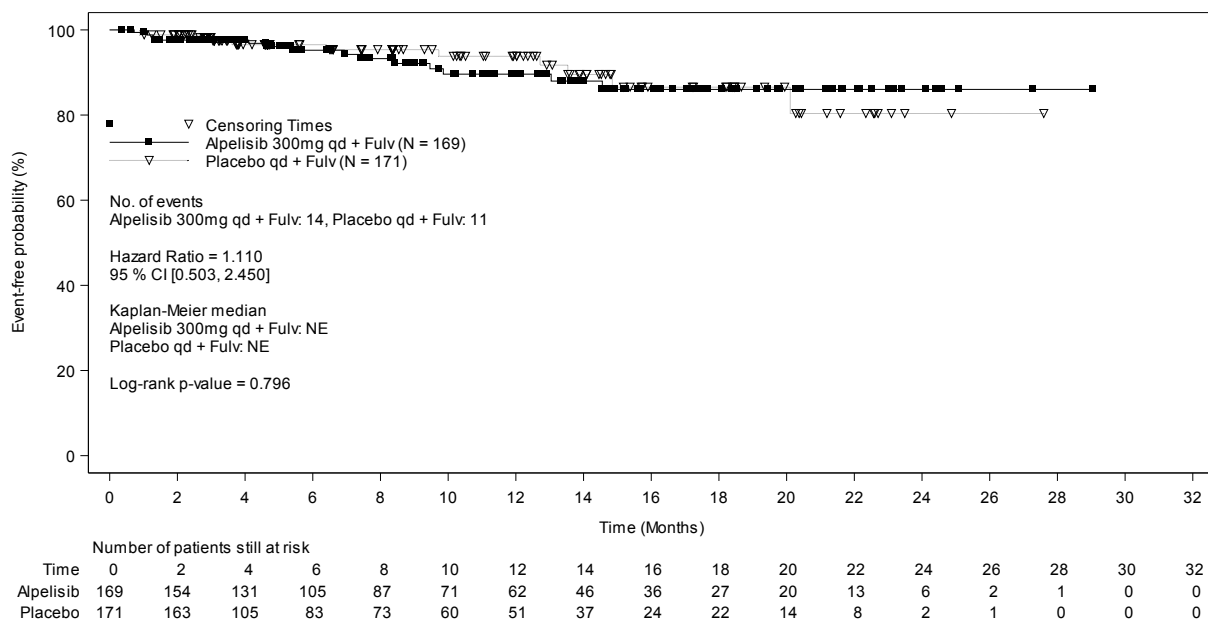


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Verletzungen, Vergiftungen und Komplikationen bei Eingriffen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

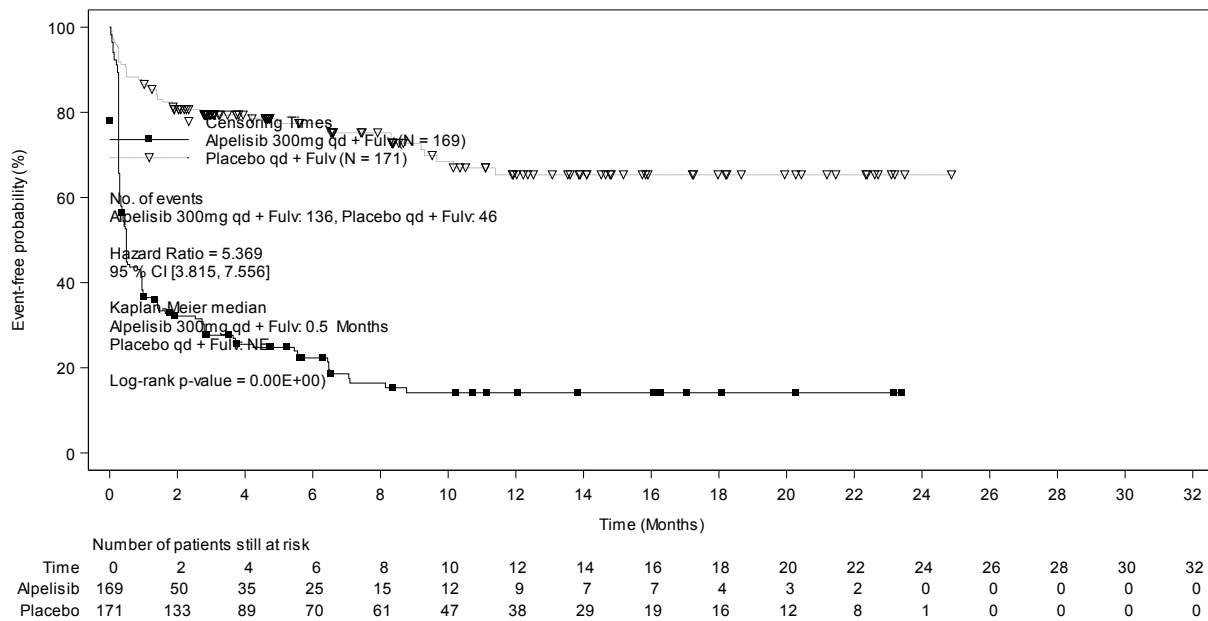


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

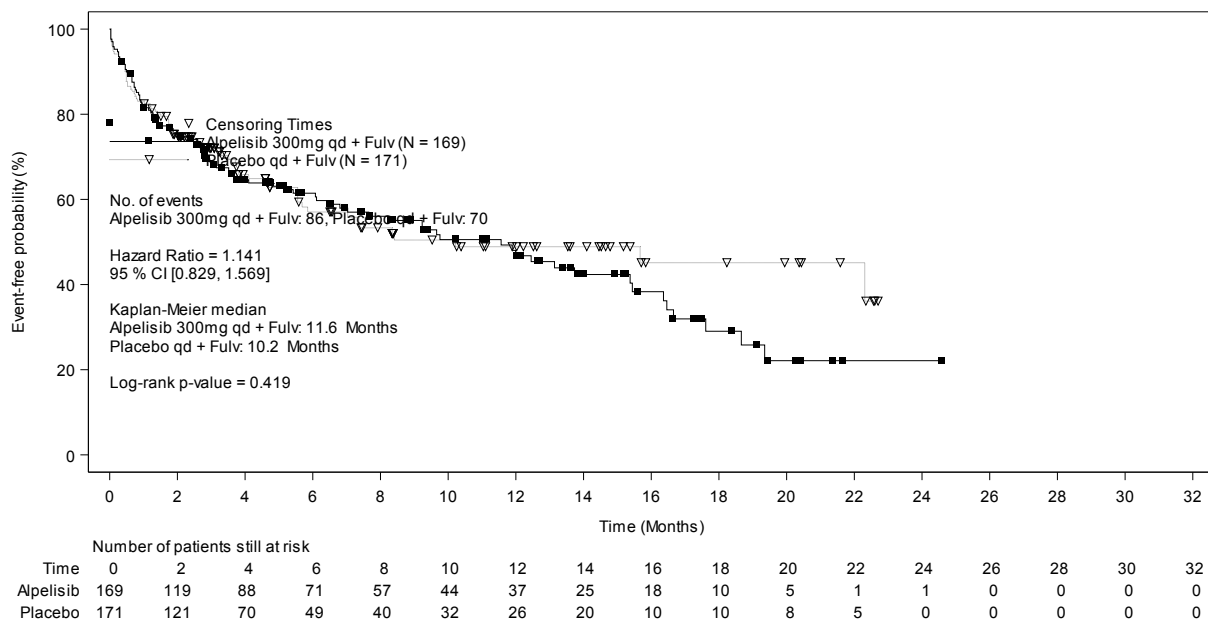


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

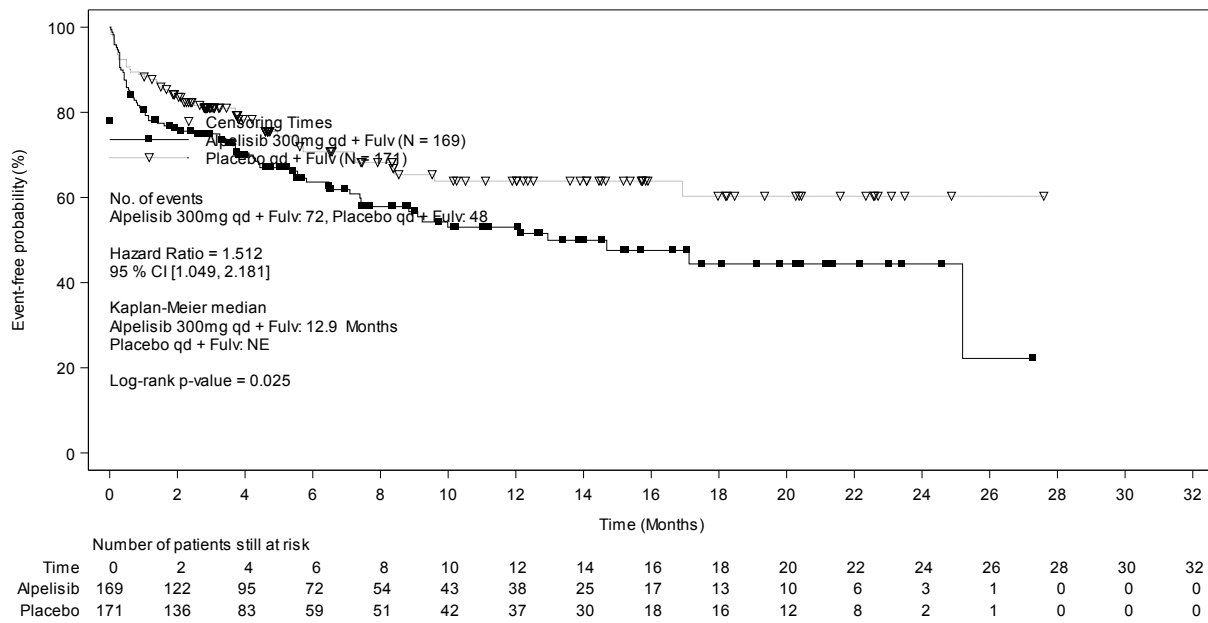


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

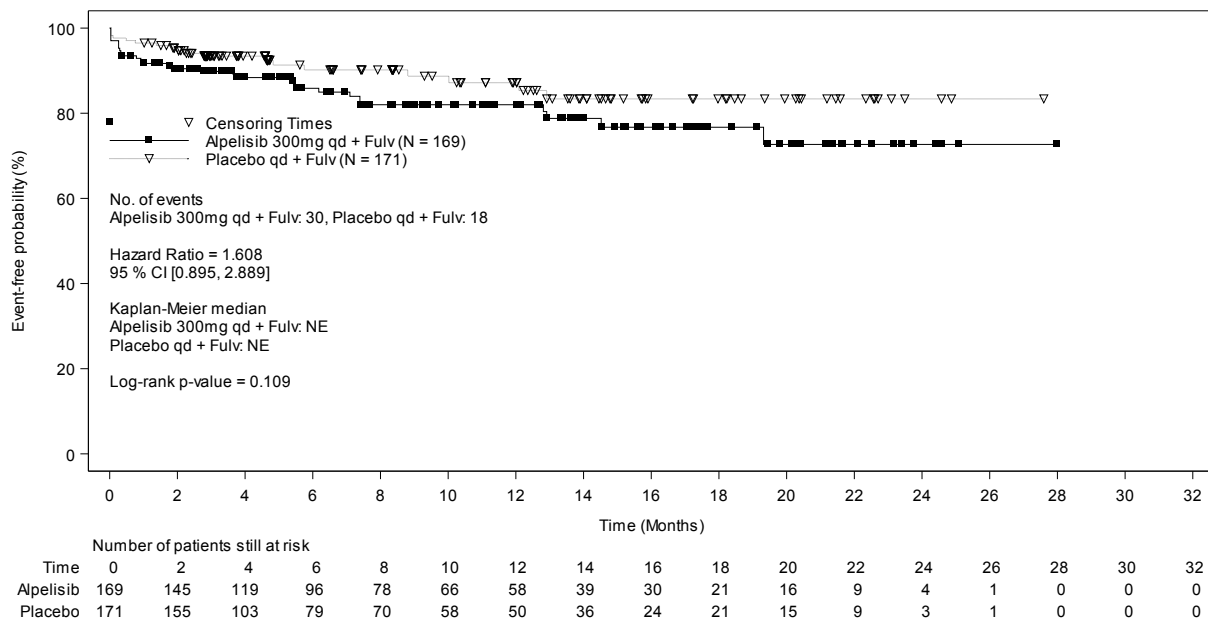


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Psychiatrische Störungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

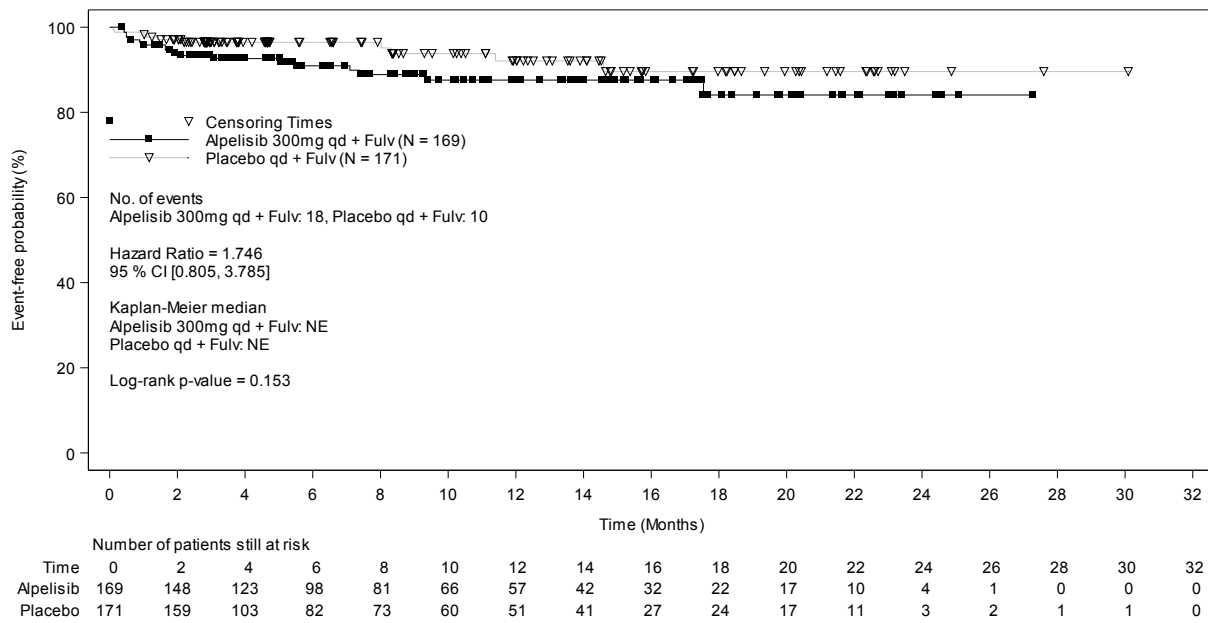


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

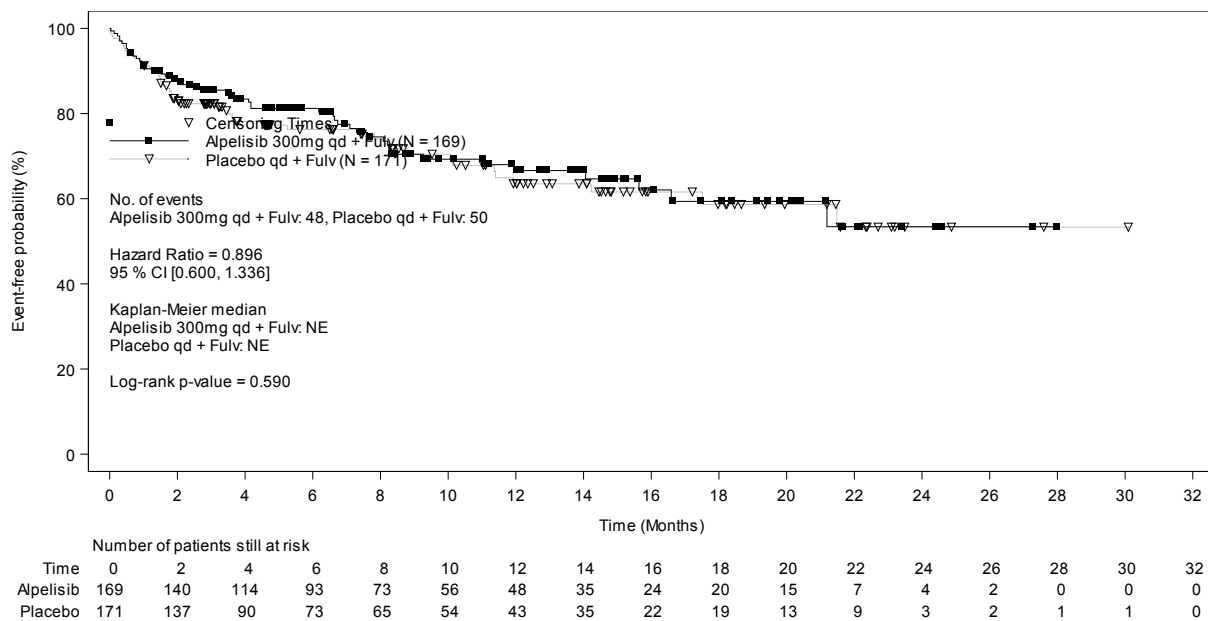


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

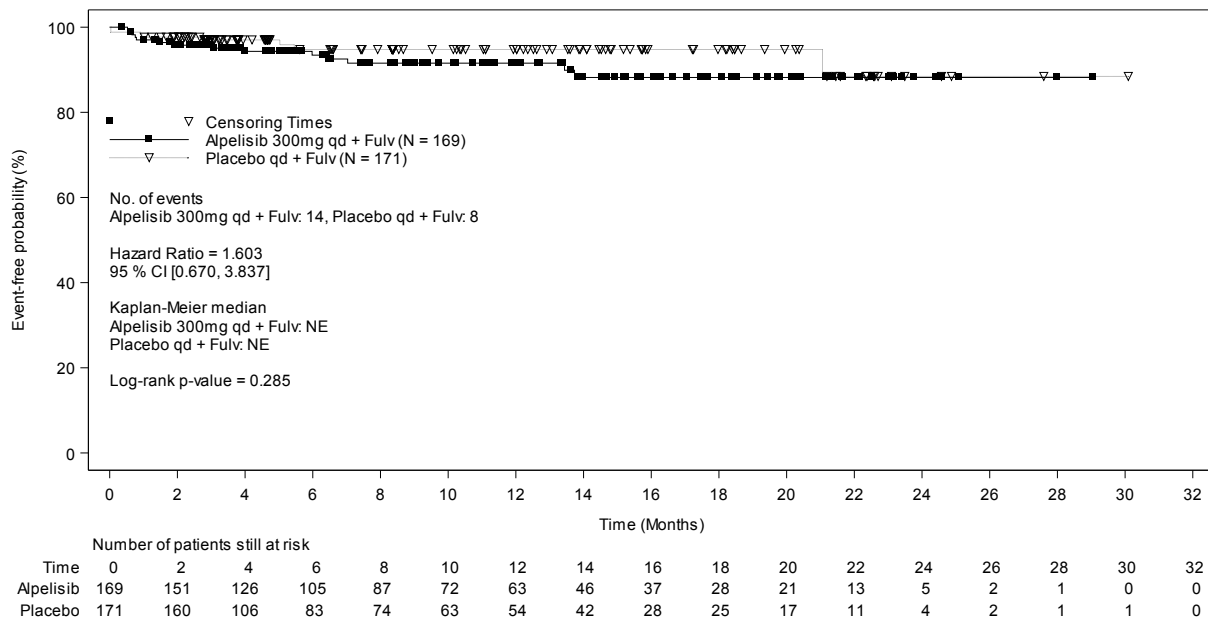


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der des reproduktiven Systems oder der Brust (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

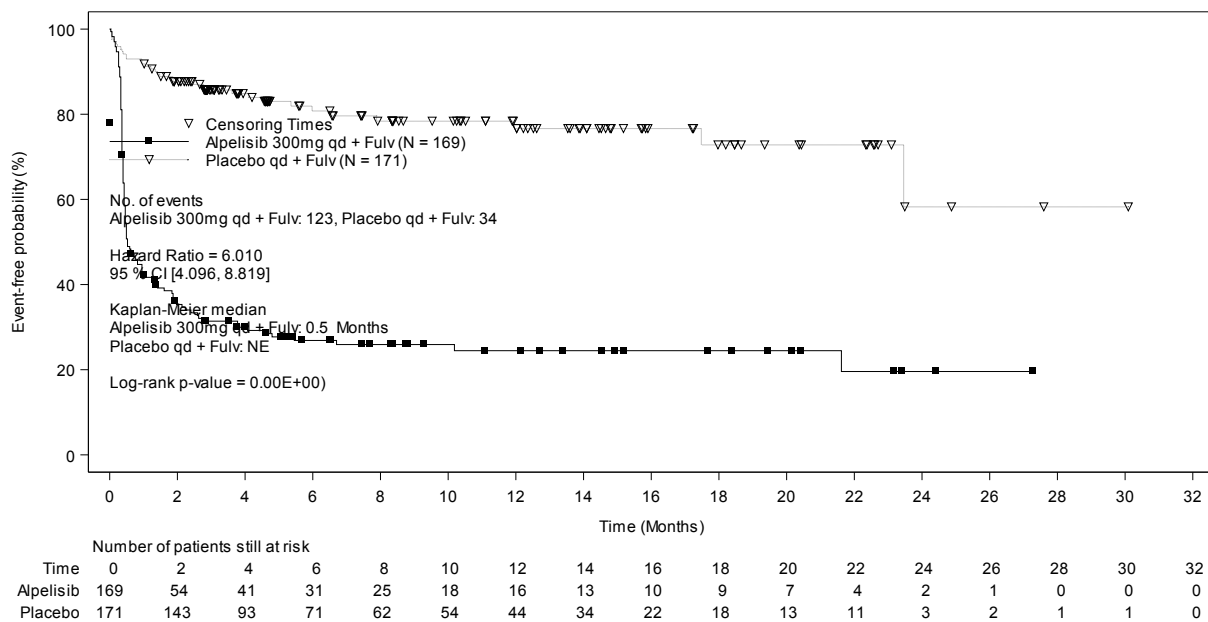


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

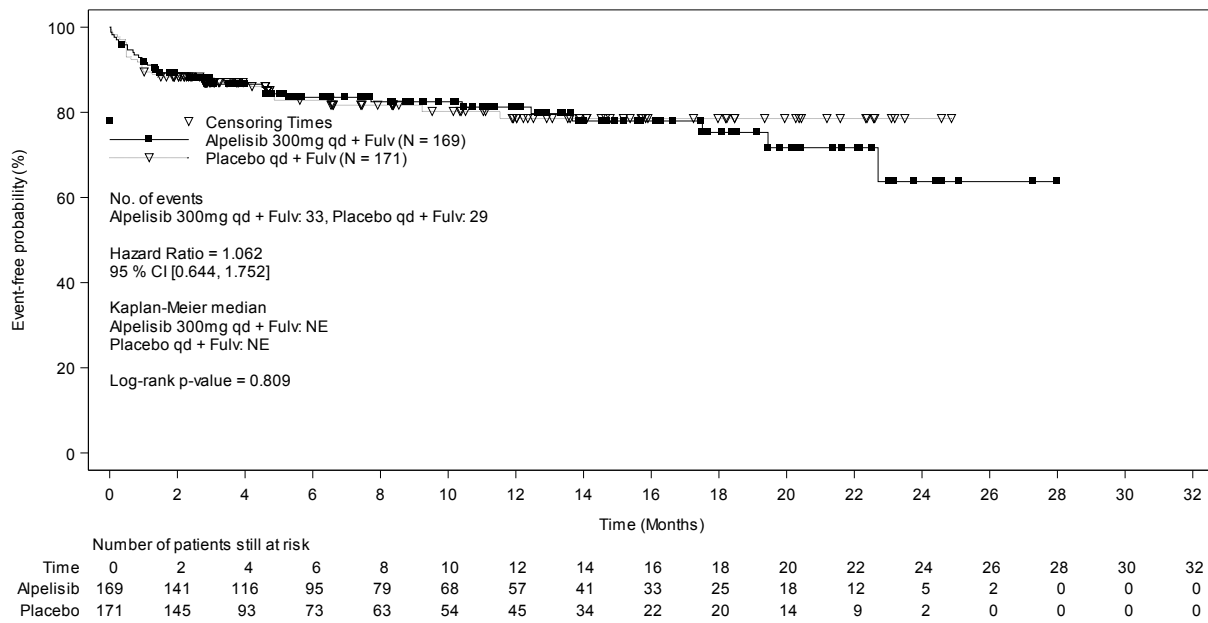


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gefäßerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

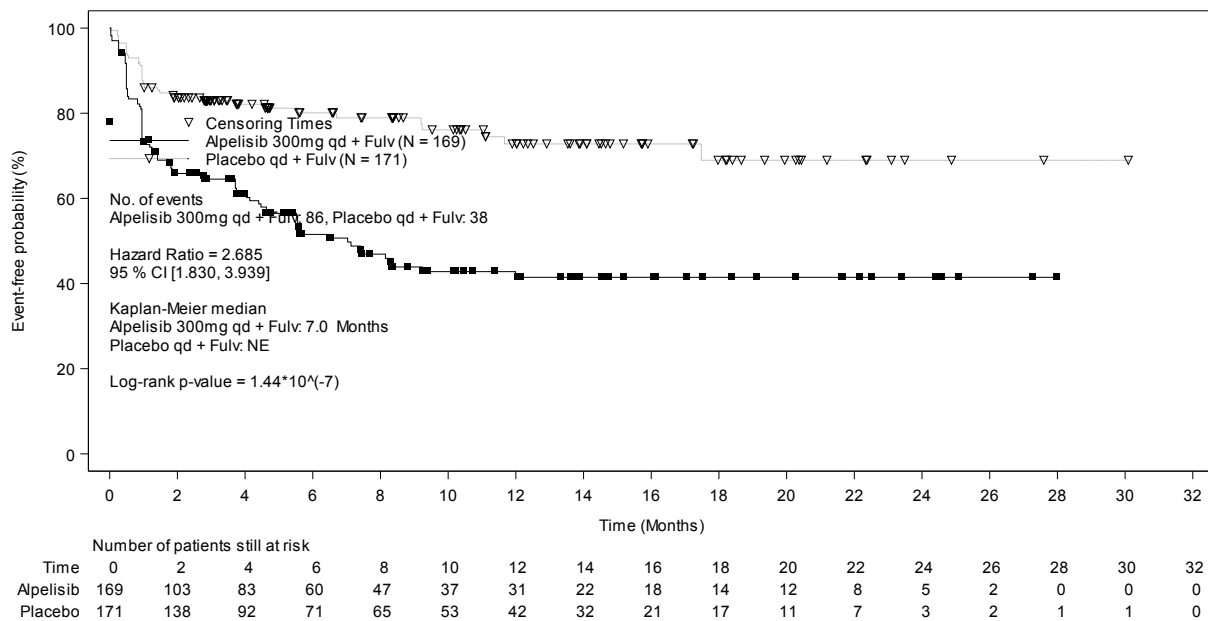


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Untersuchungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

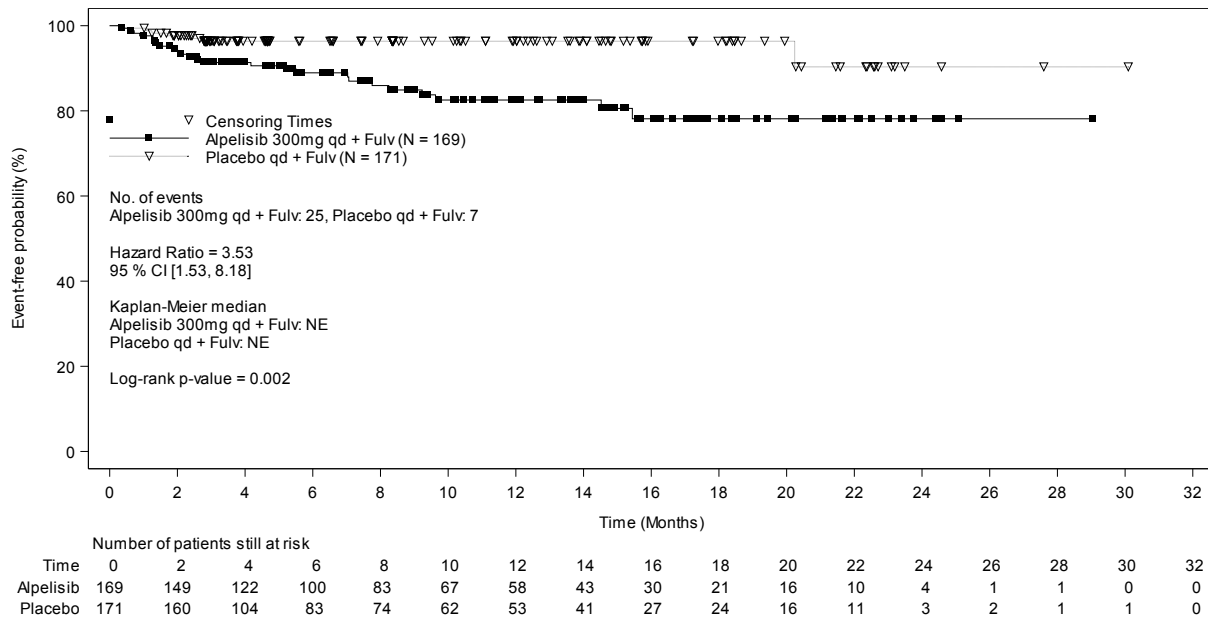


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

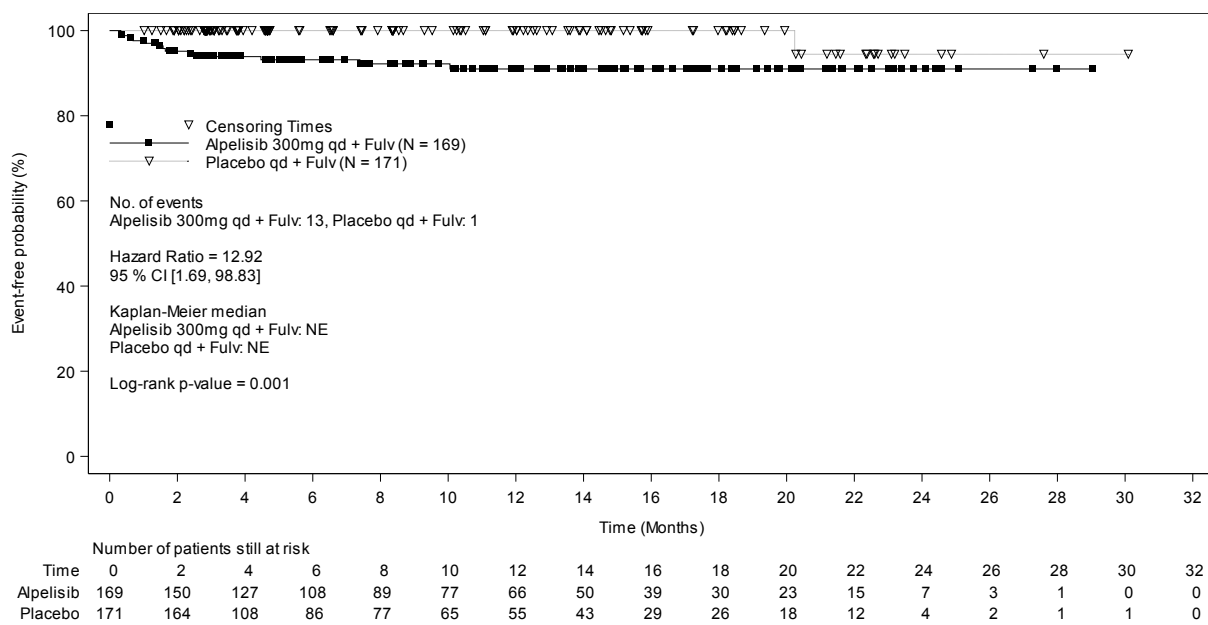


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

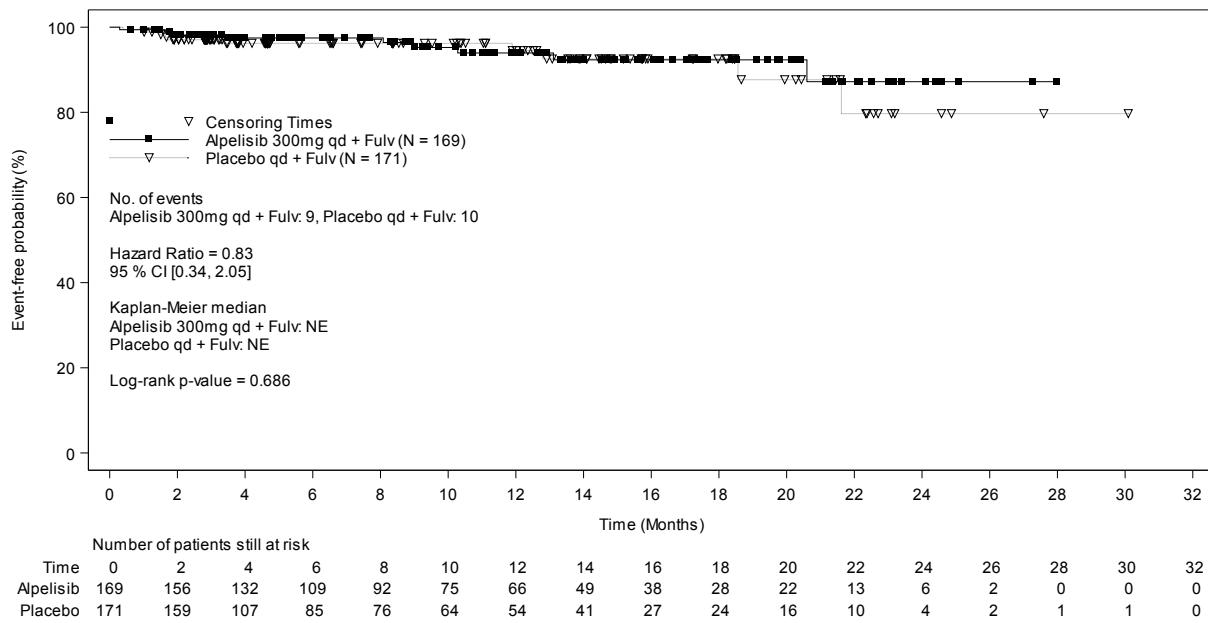


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

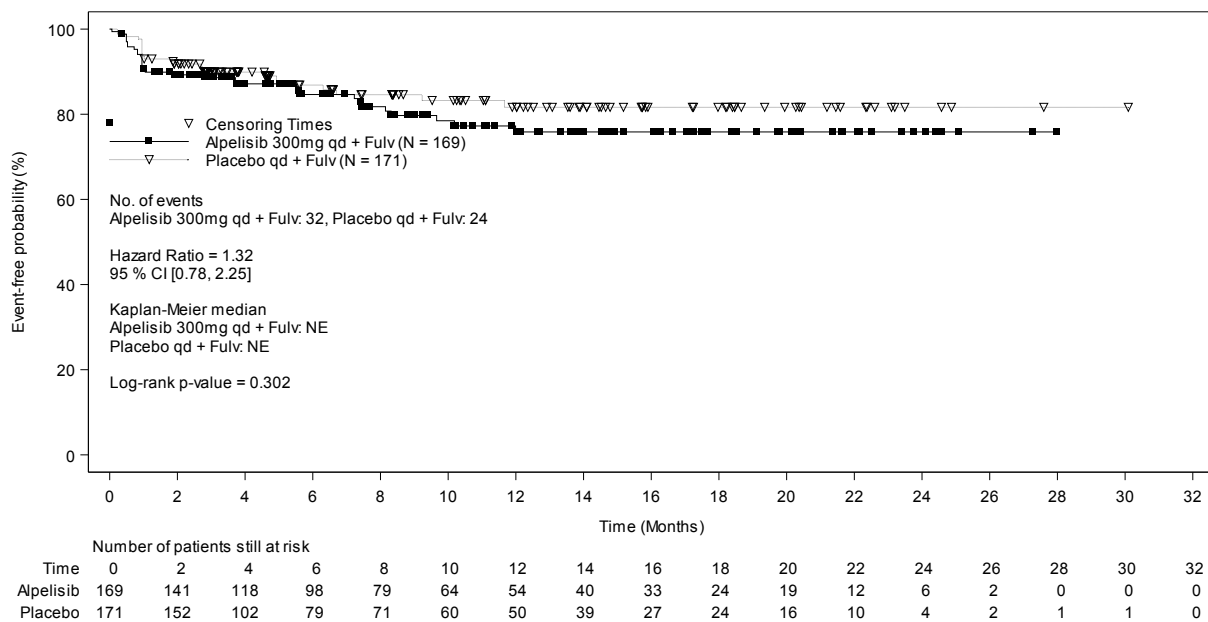


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Untersuchungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

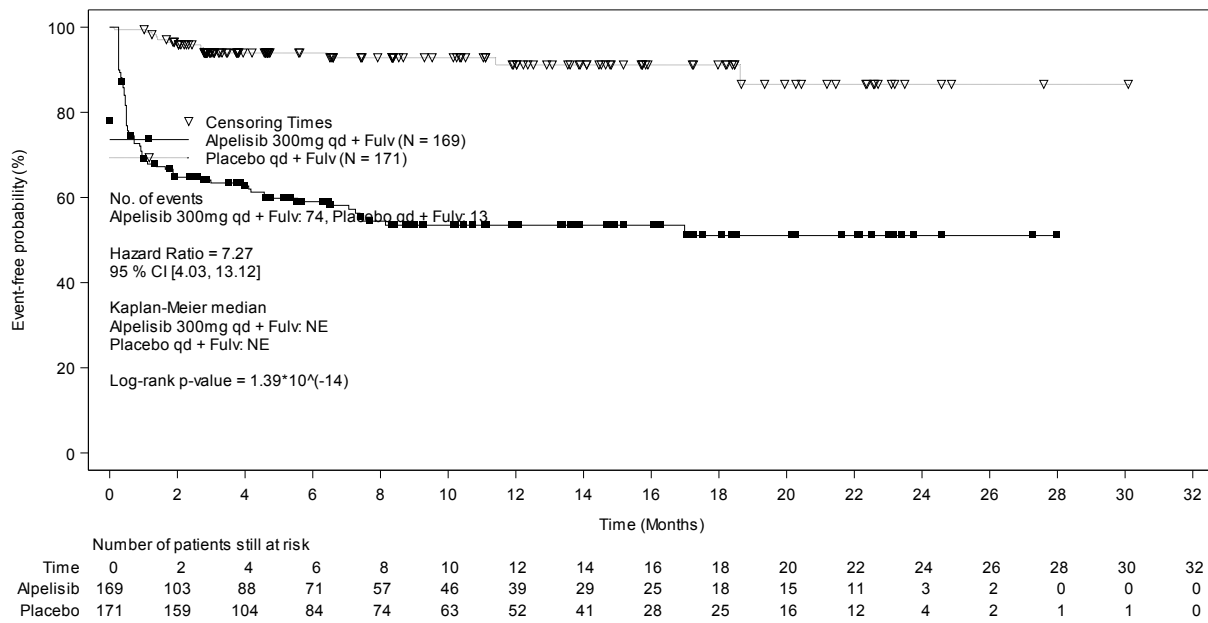


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

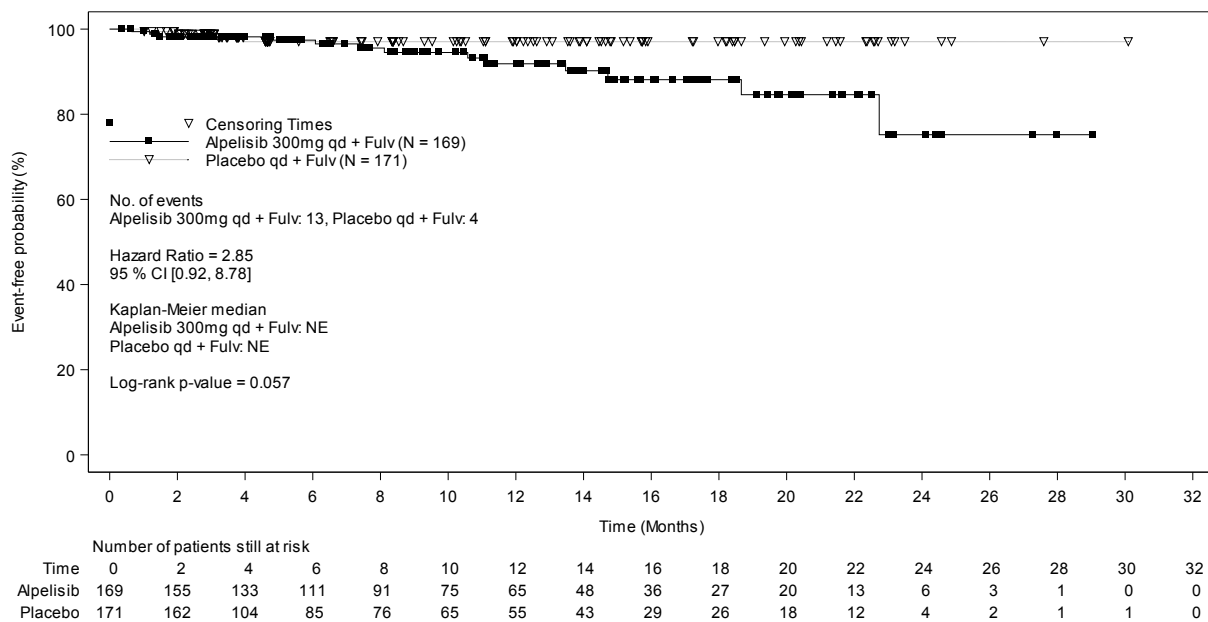


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

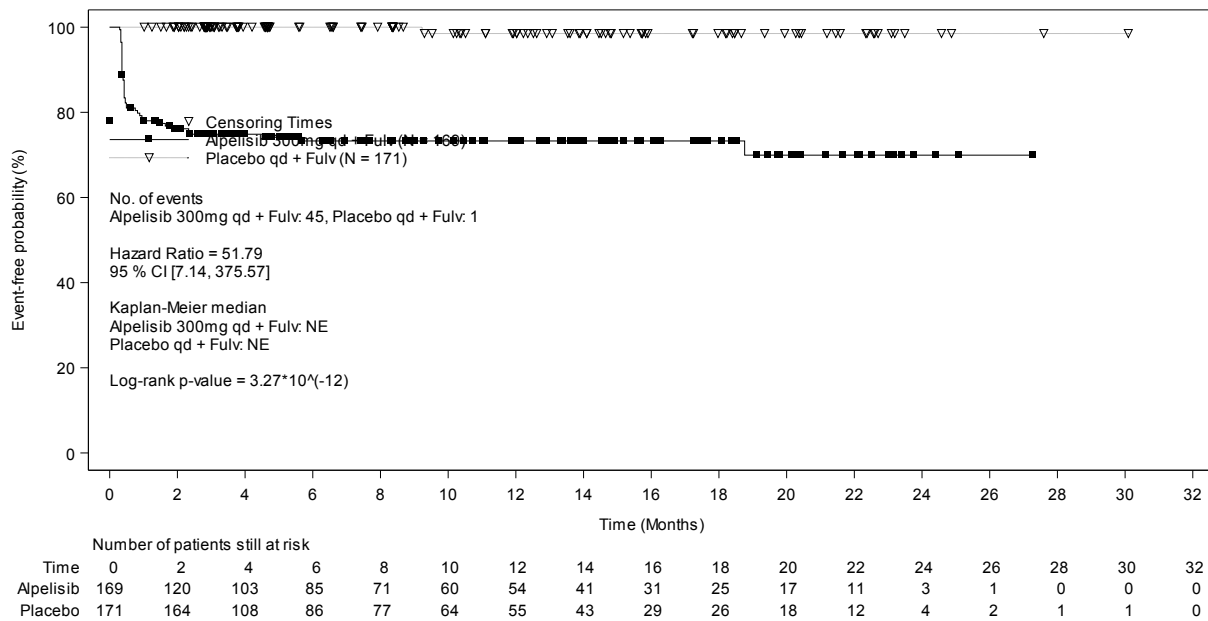


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

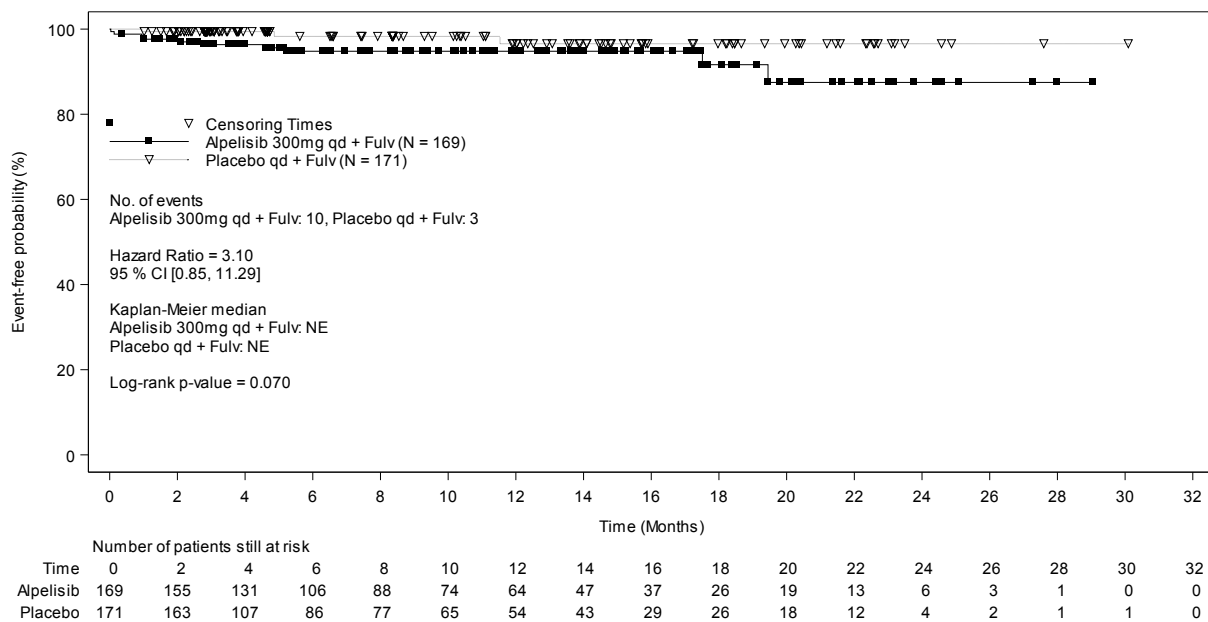


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Gefäßerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

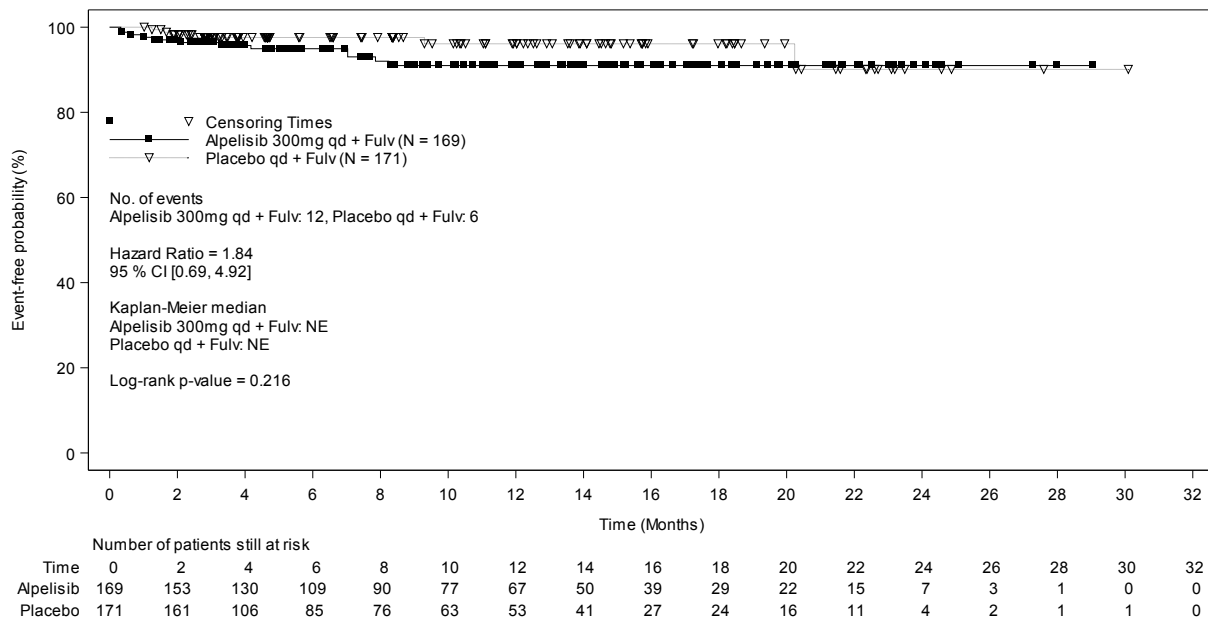


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gastrointestinale Erkrankungen (SOC, schwerwiegende UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

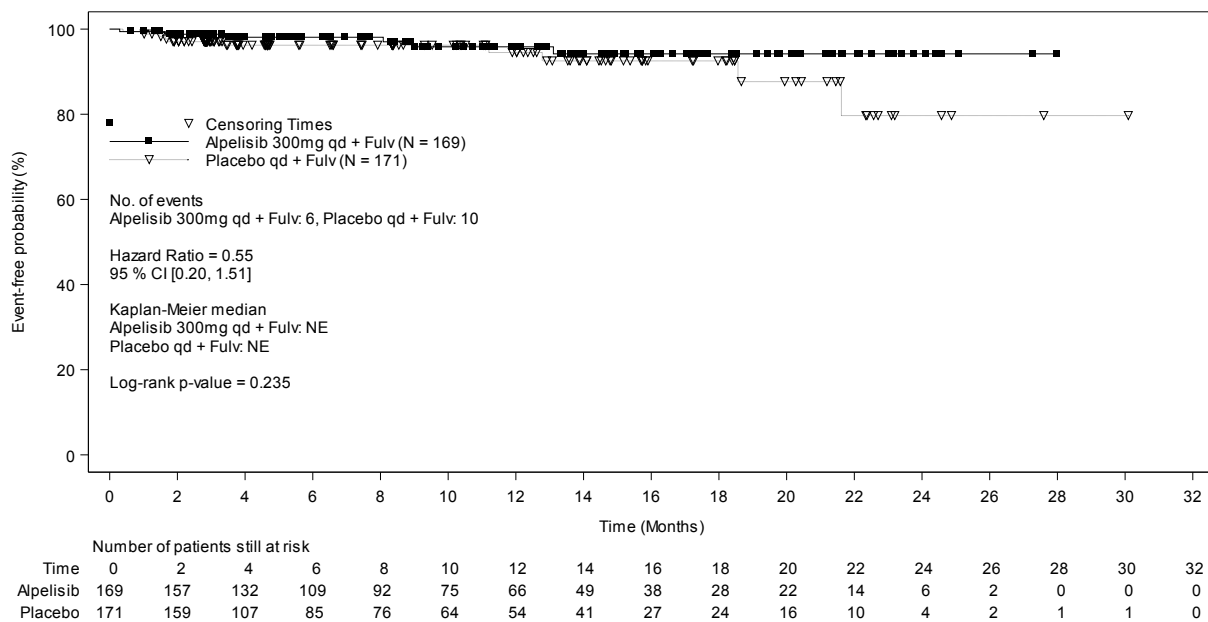


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwerwiegende UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

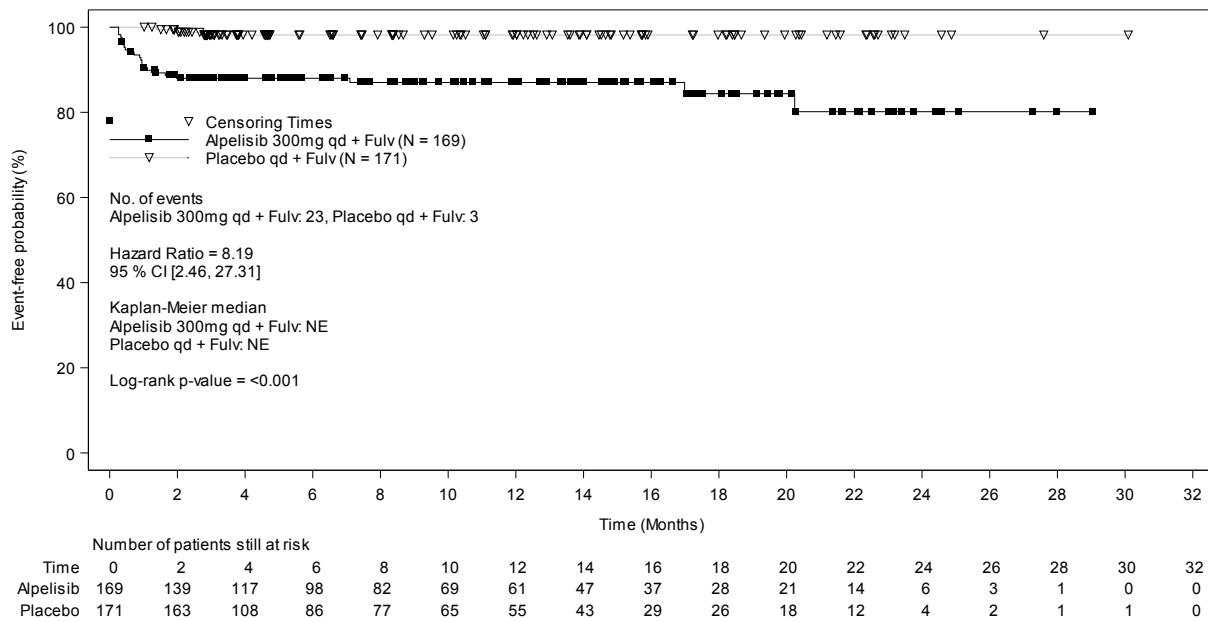


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwerwiegende UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

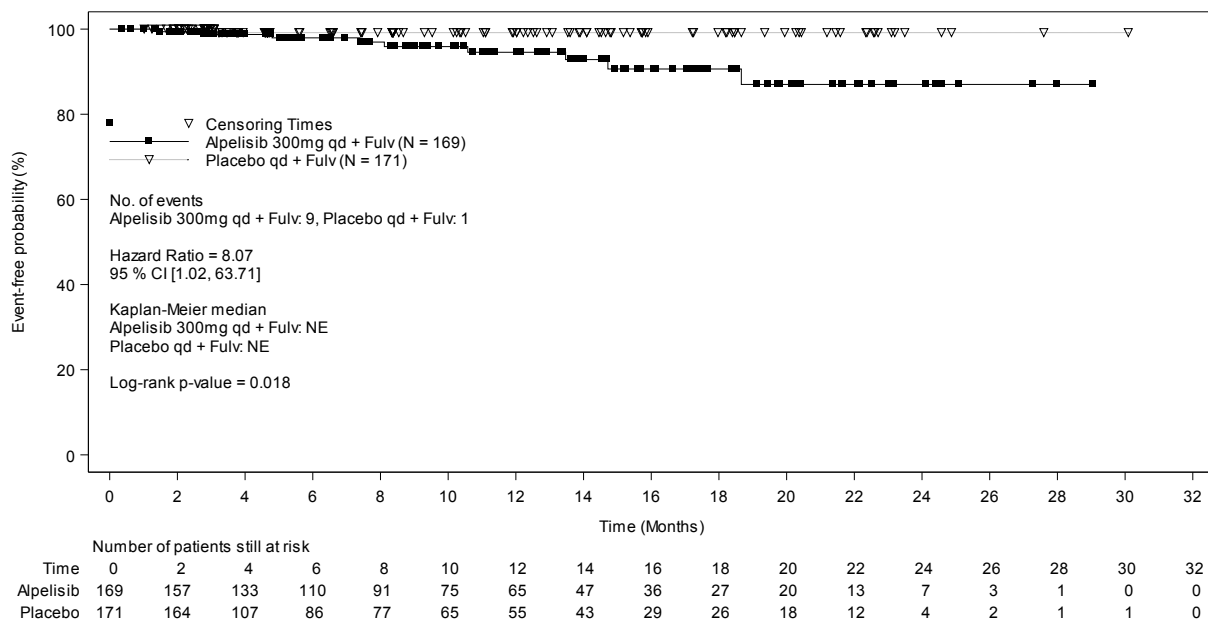


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, schwerwiegende UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

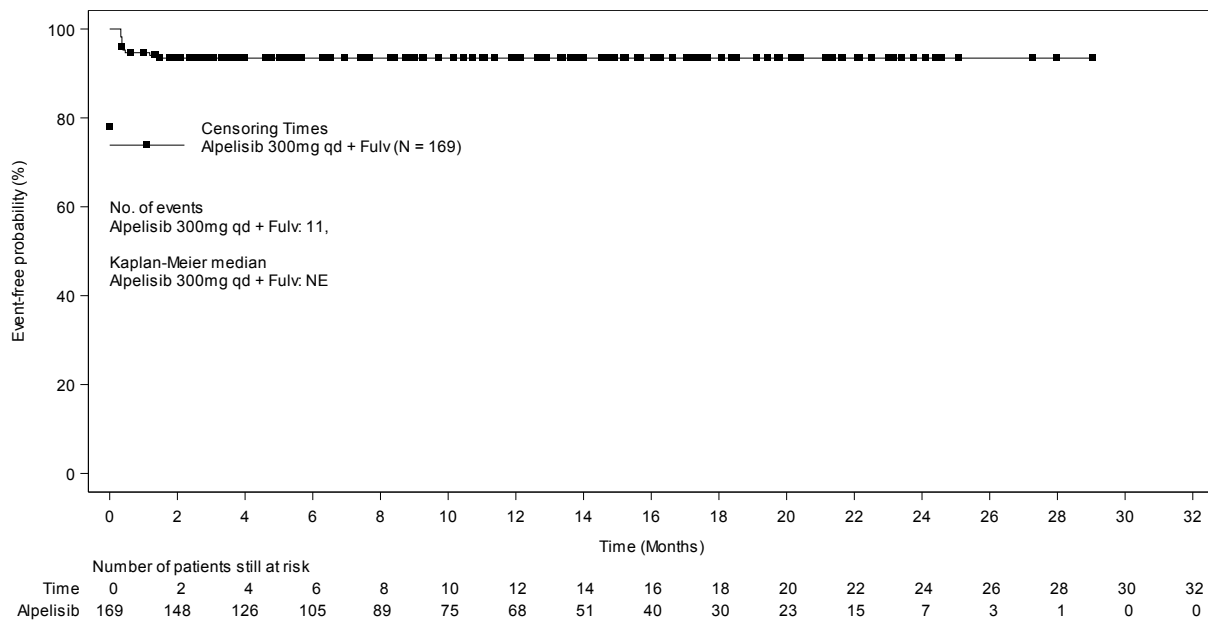


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, schwerwiegende UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

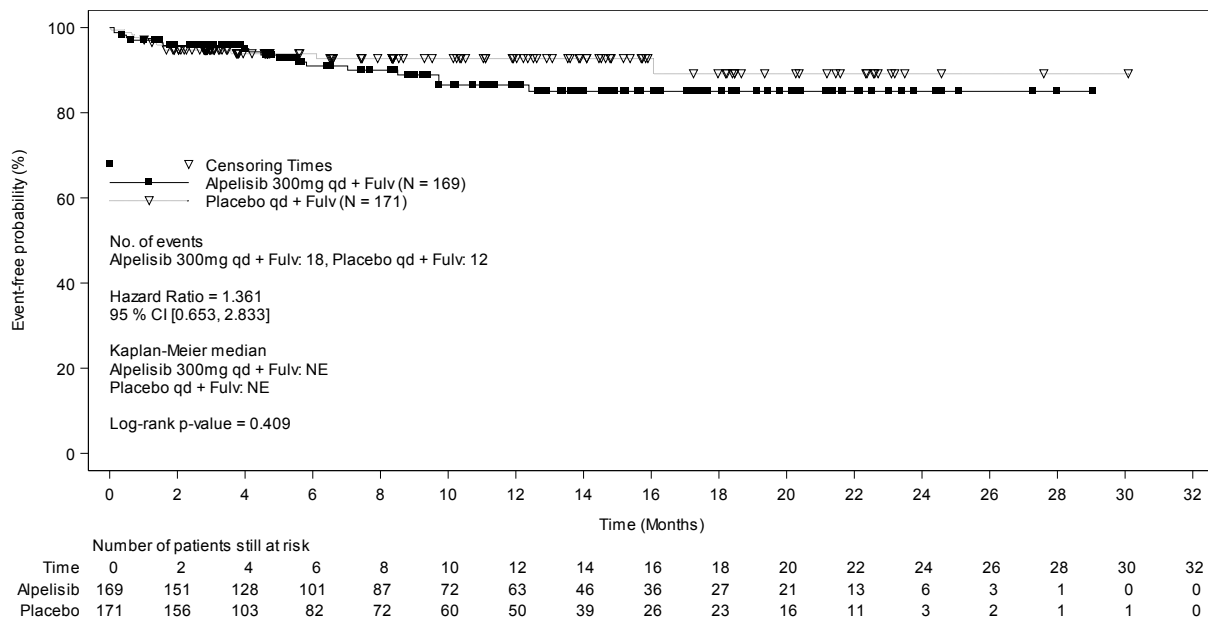


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Bauchschmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

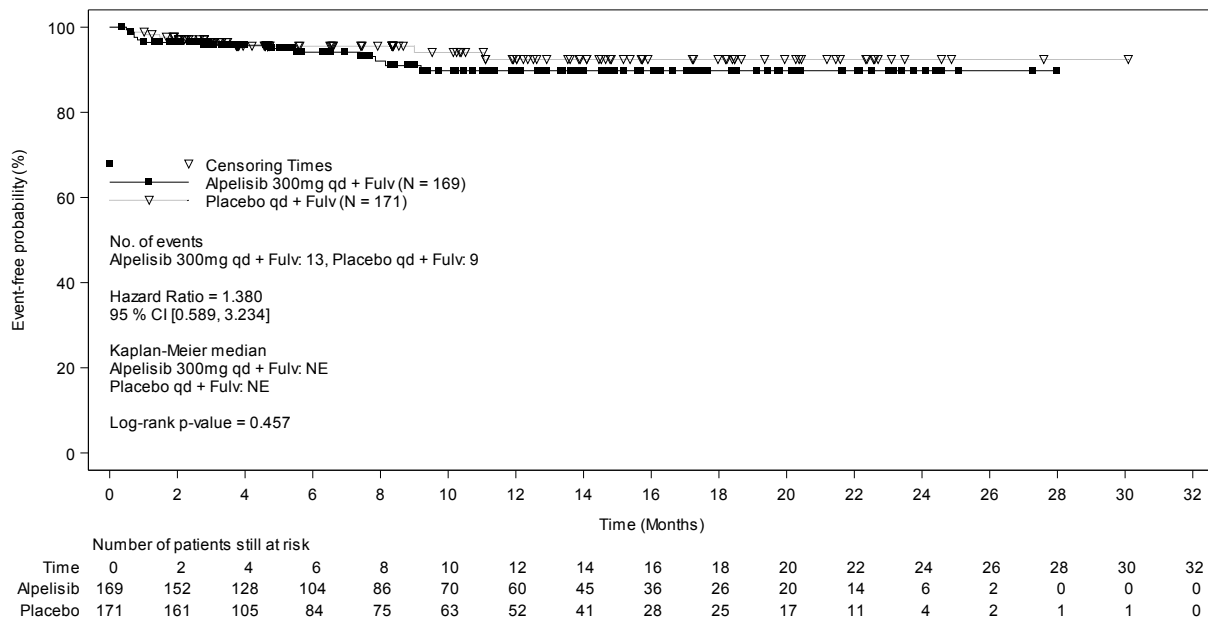


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Alanin-Aminotransferase erhöht (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

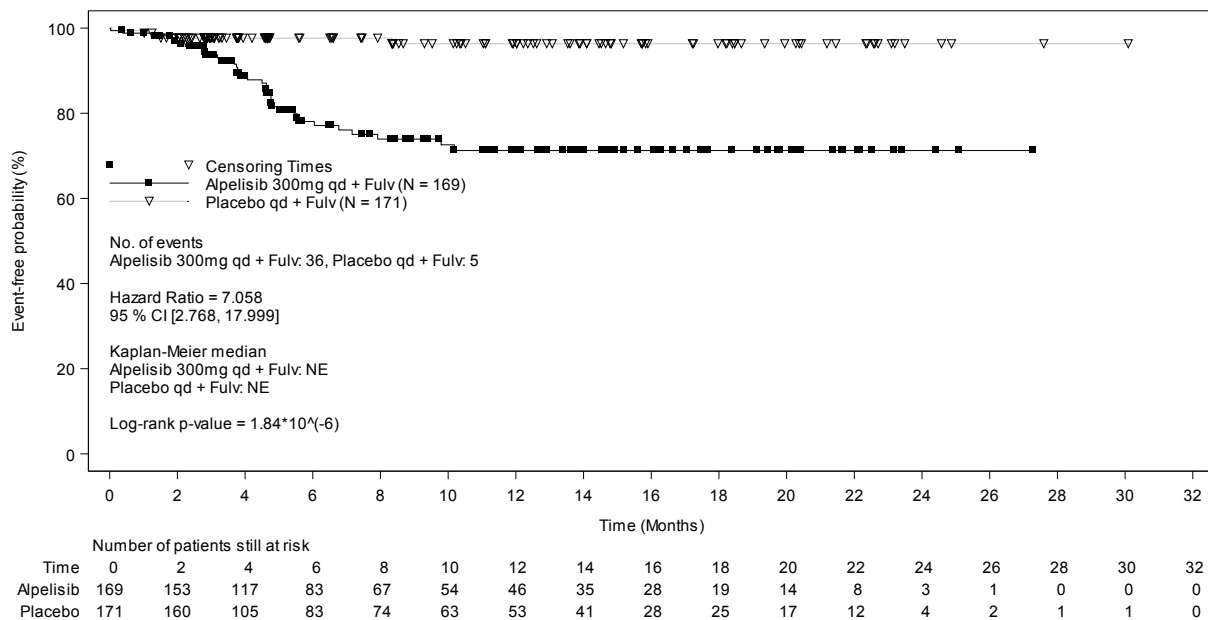


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Alopezie (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

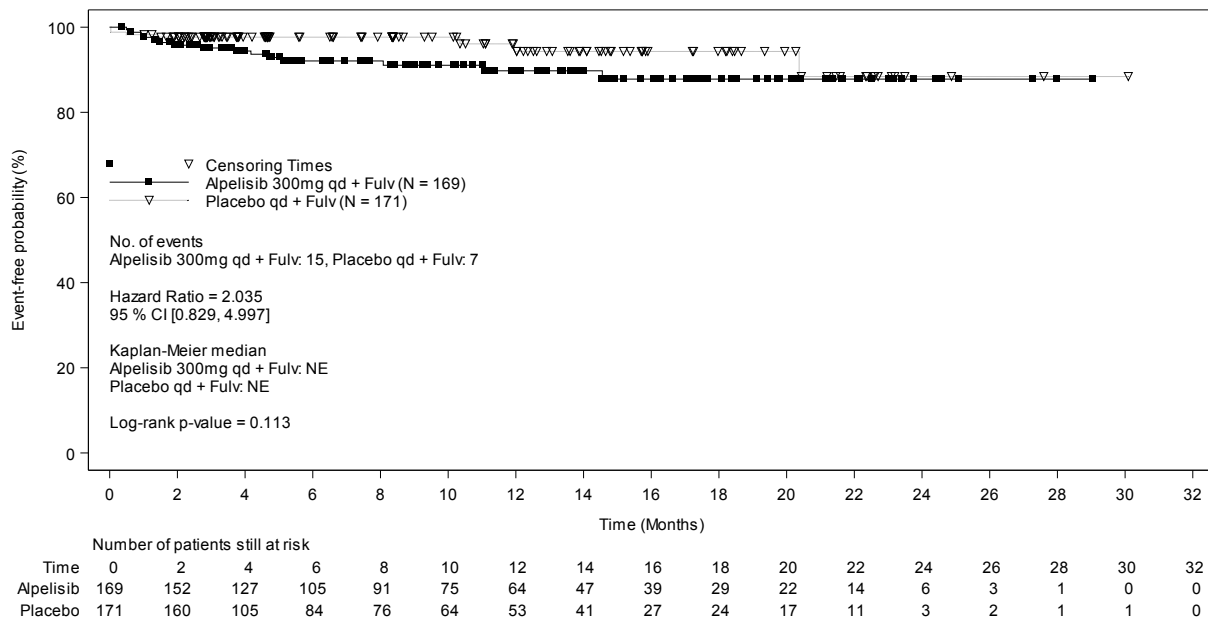


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Anämie (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

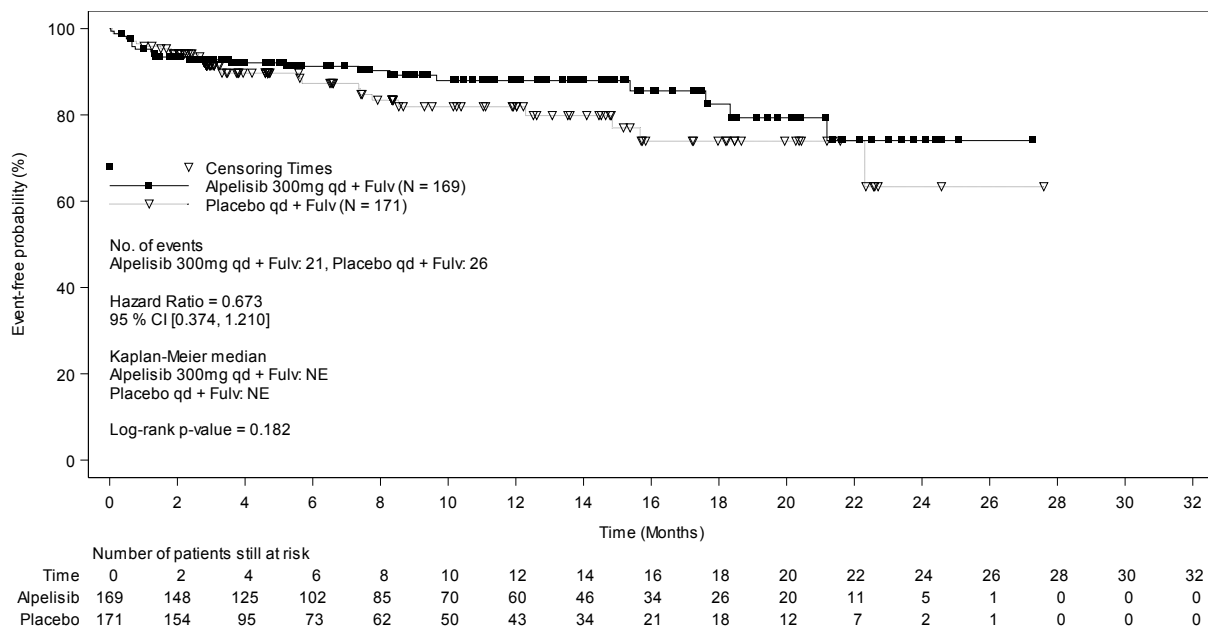


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gelenkschmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

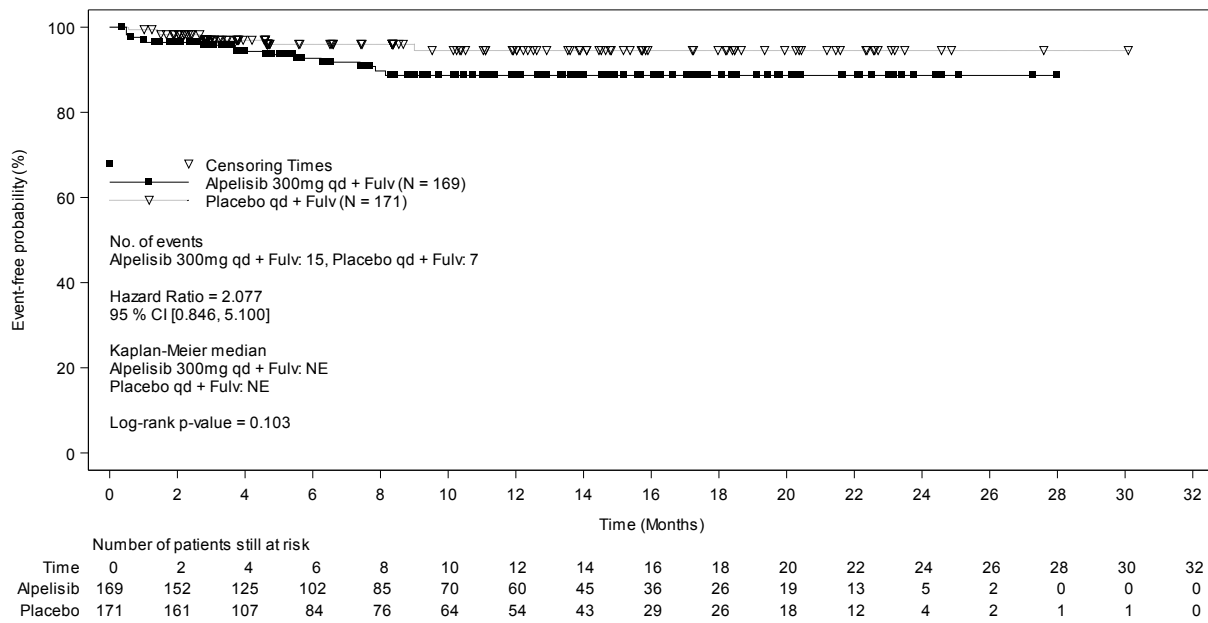


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Aspartat-Aminotransferase erhöht (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

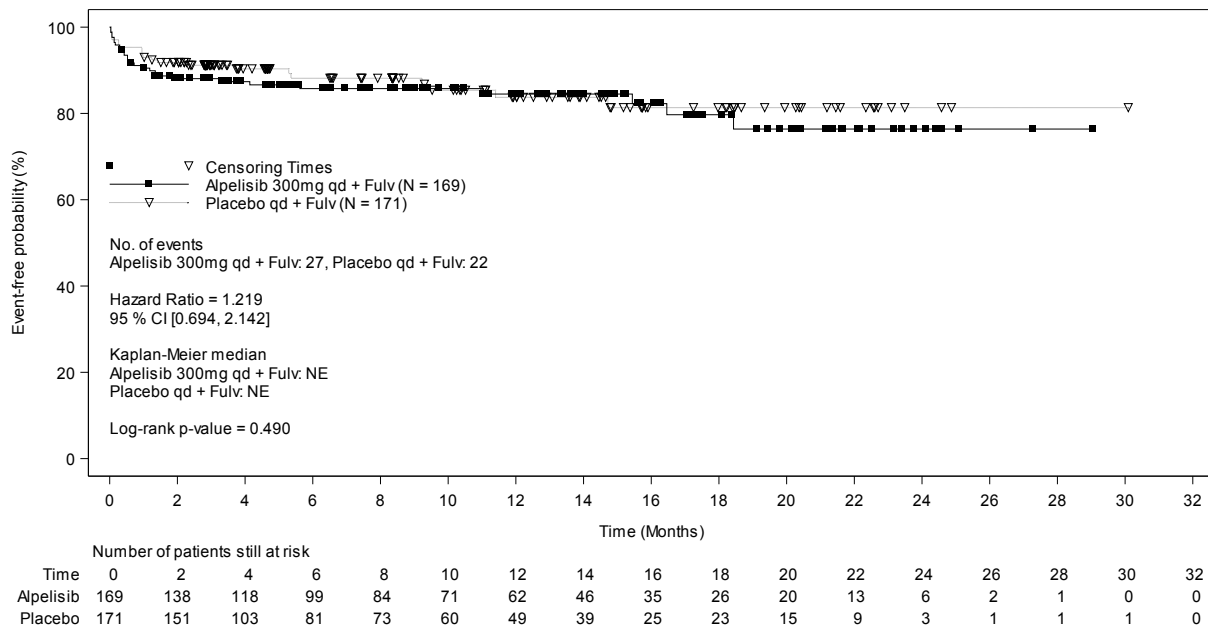


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Asthenie/Schwäche (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

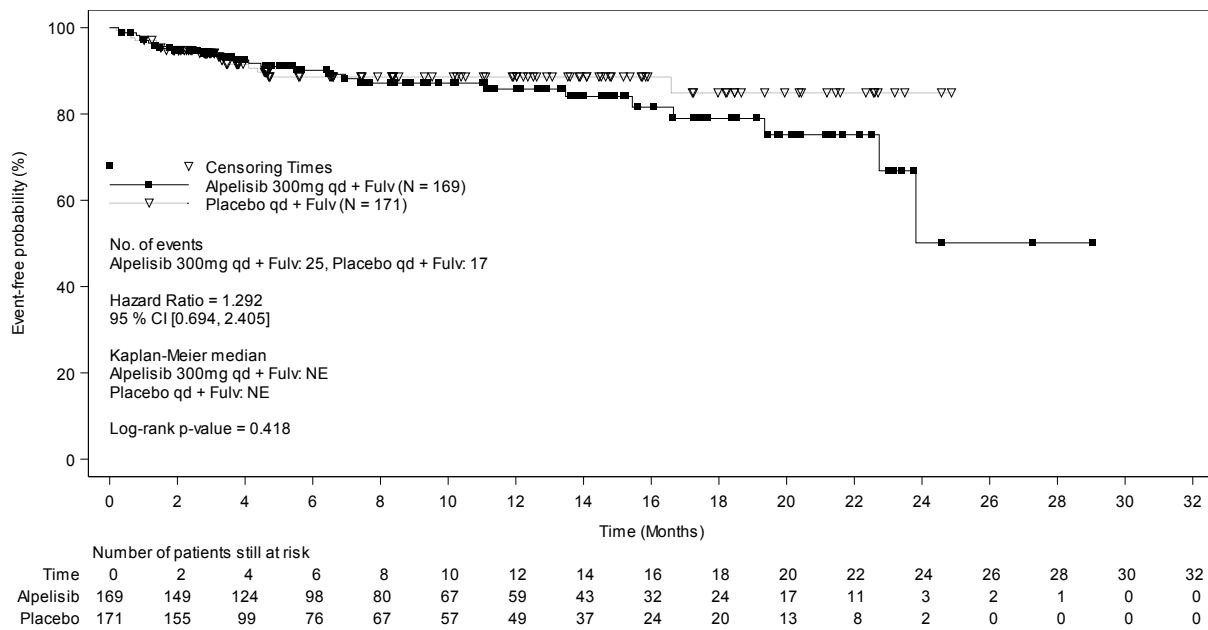


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Rückenschmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

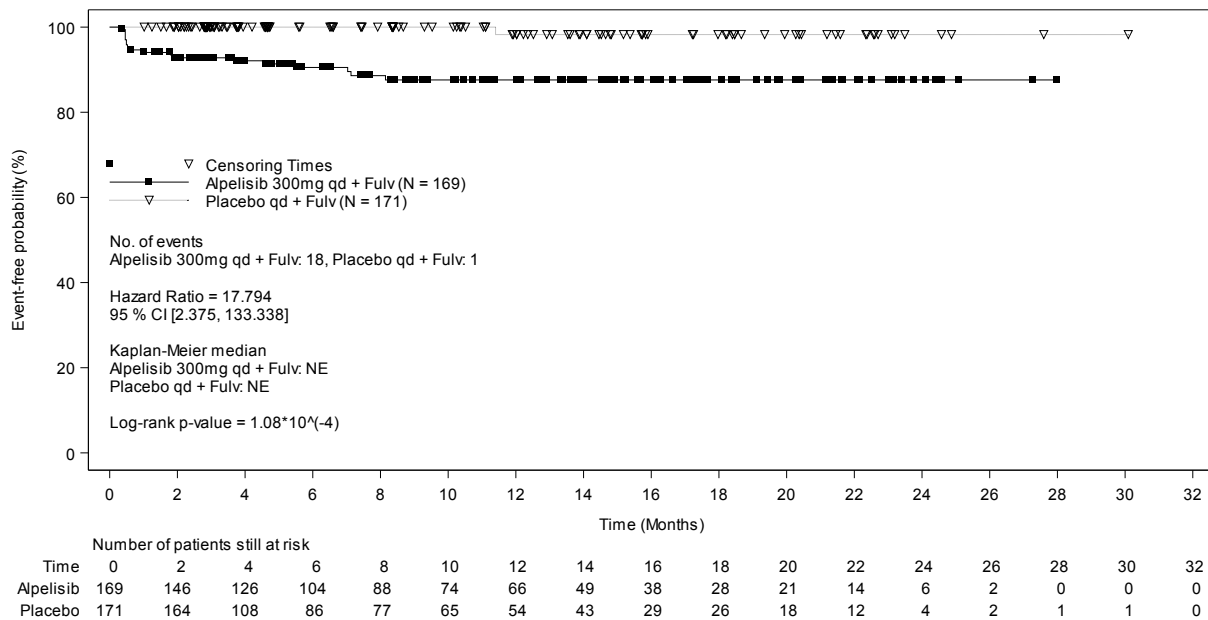


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Serumkreatinin erhöht (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

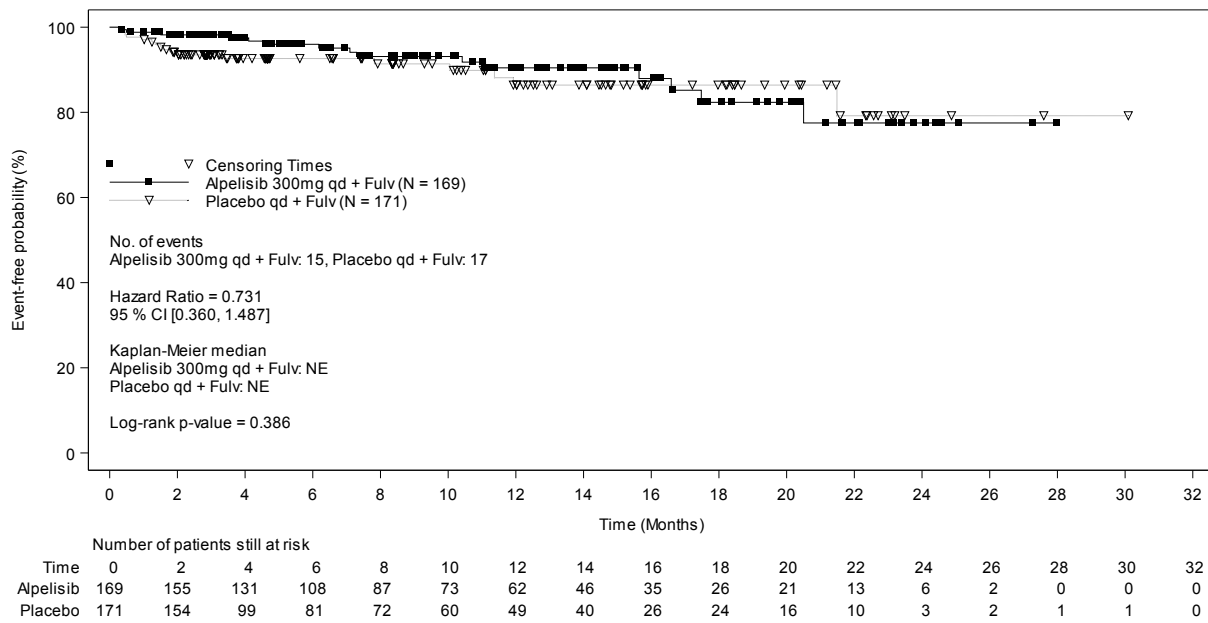


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Husten (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

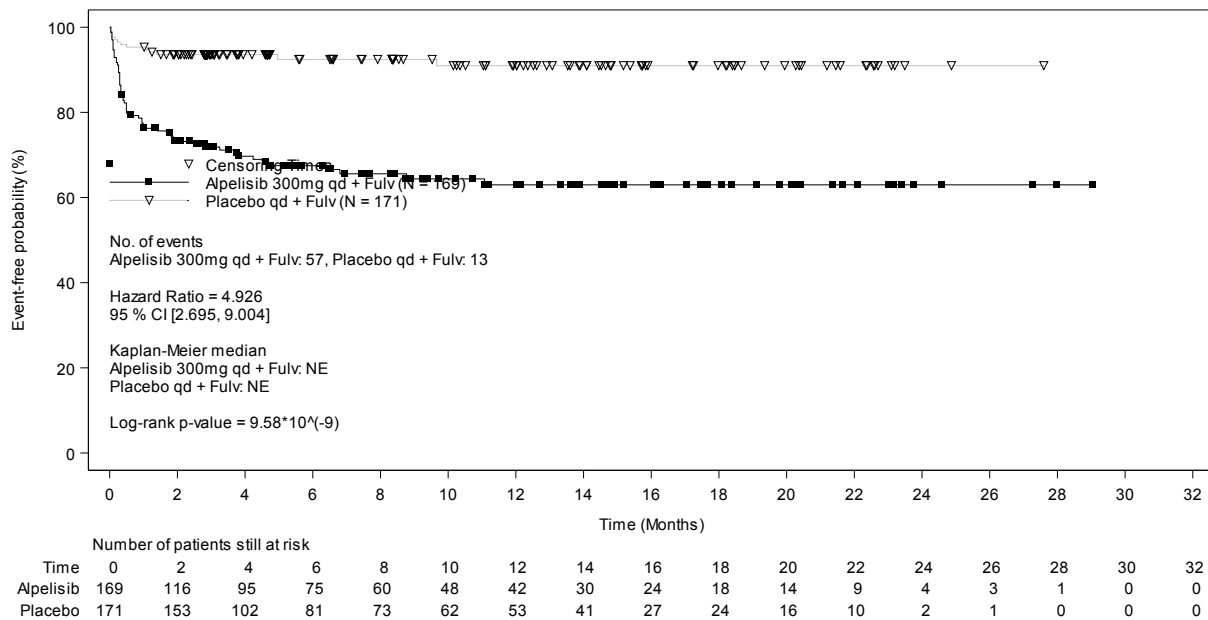


Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Appetitabnahme (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

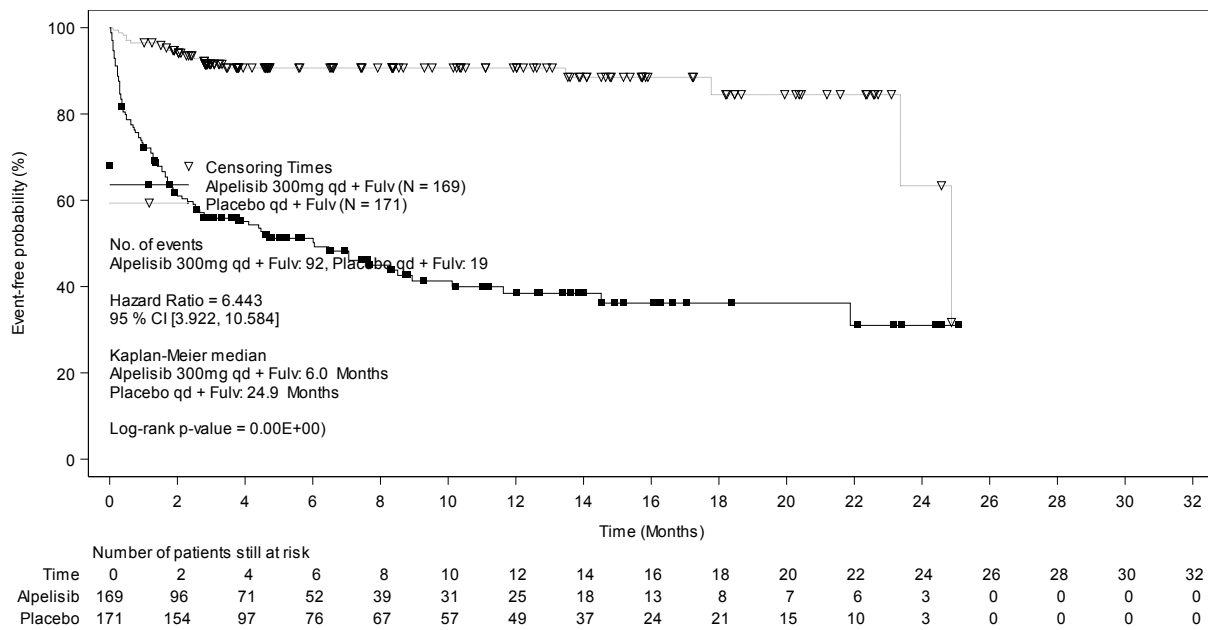


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Diarrhoe (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

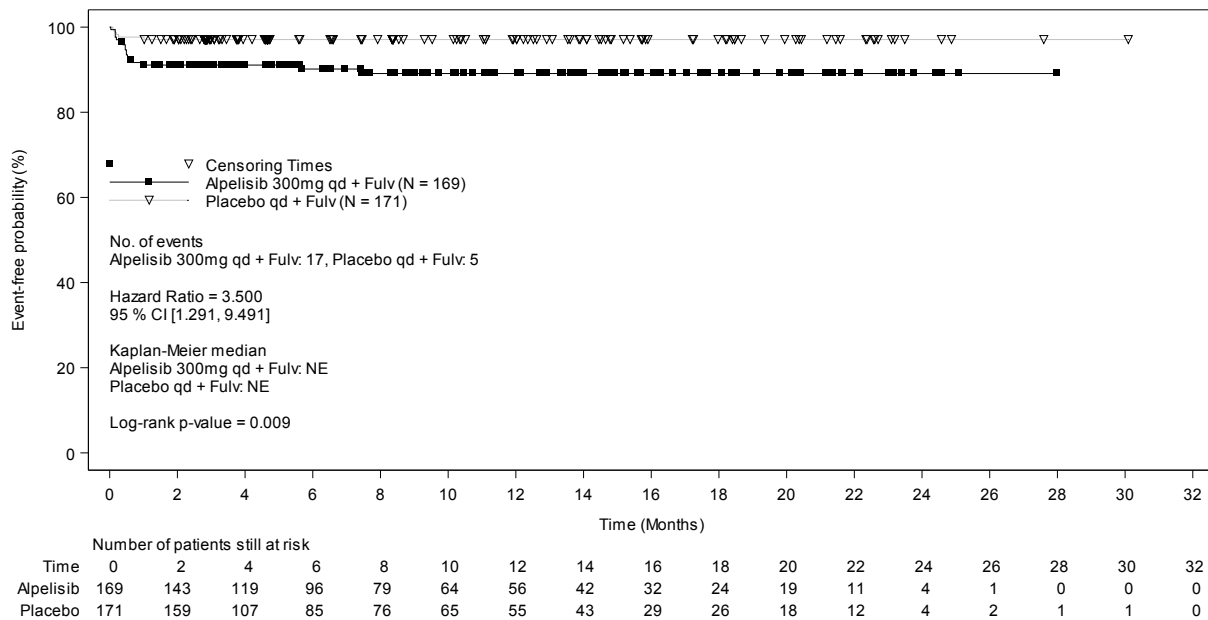


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Mundtrockenheit (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

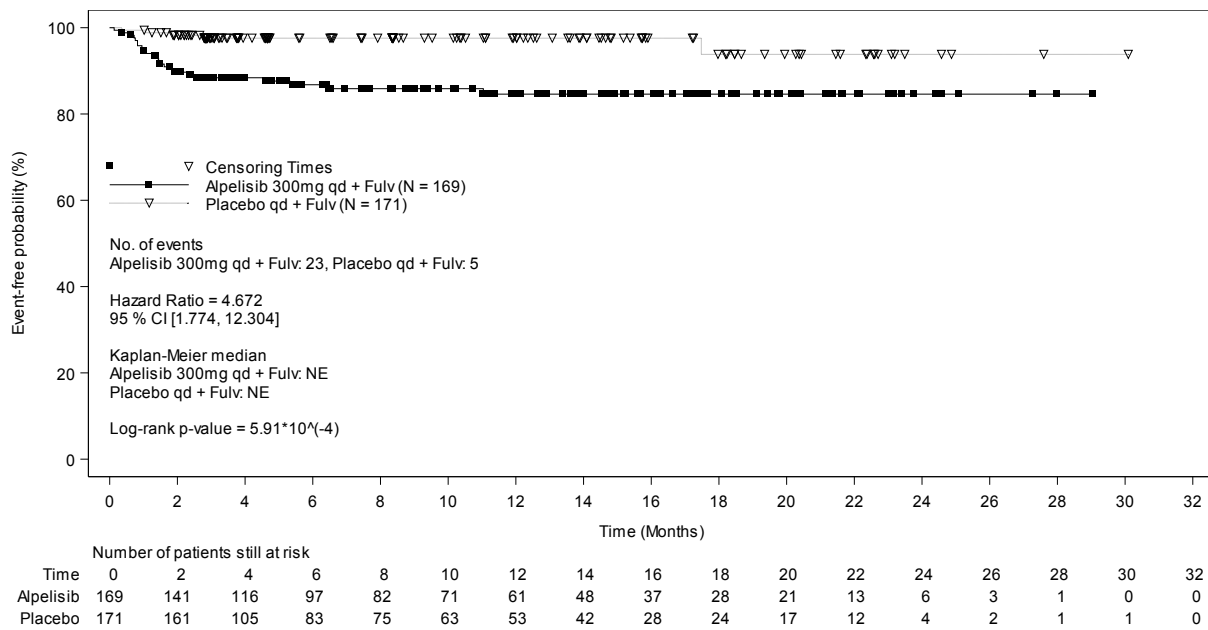


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Trockene Haut (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

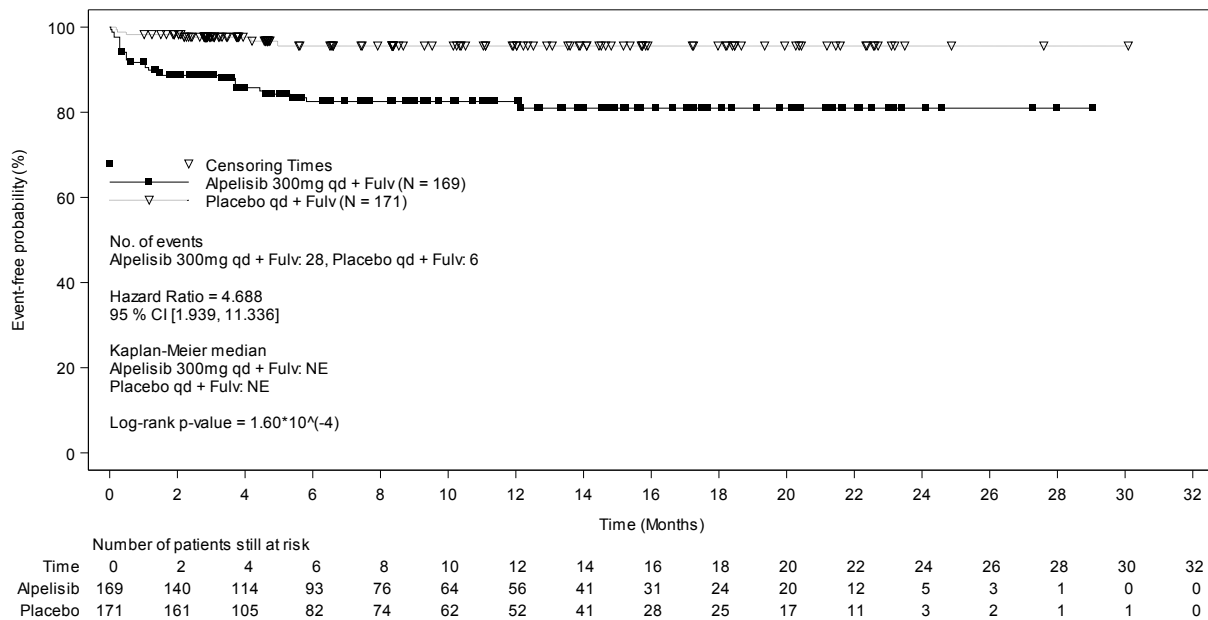


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Geschmackssinnstörung (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

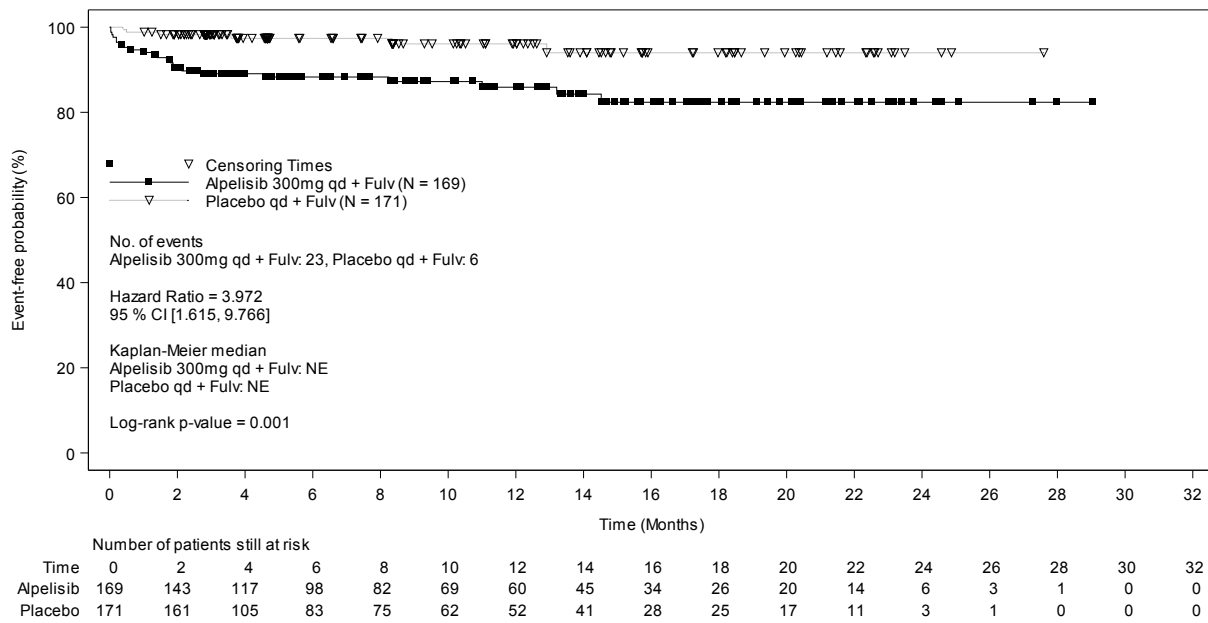


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Dyspepsie/Verdauungsstörungen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

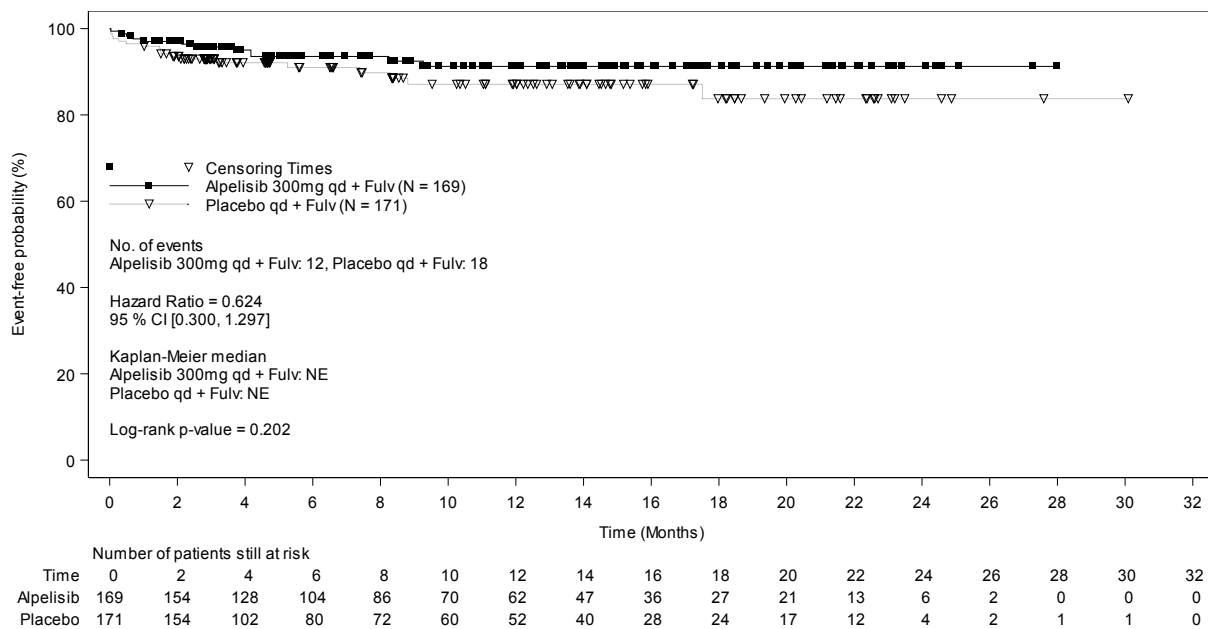


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Dyspnoe (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

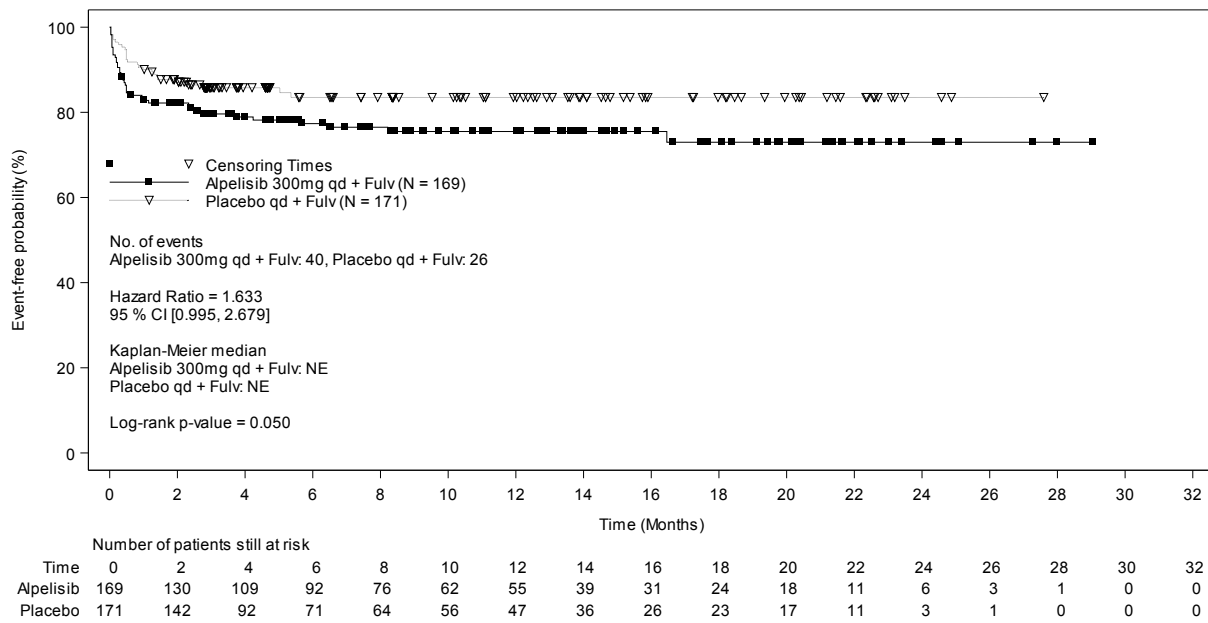


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Fatigue (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

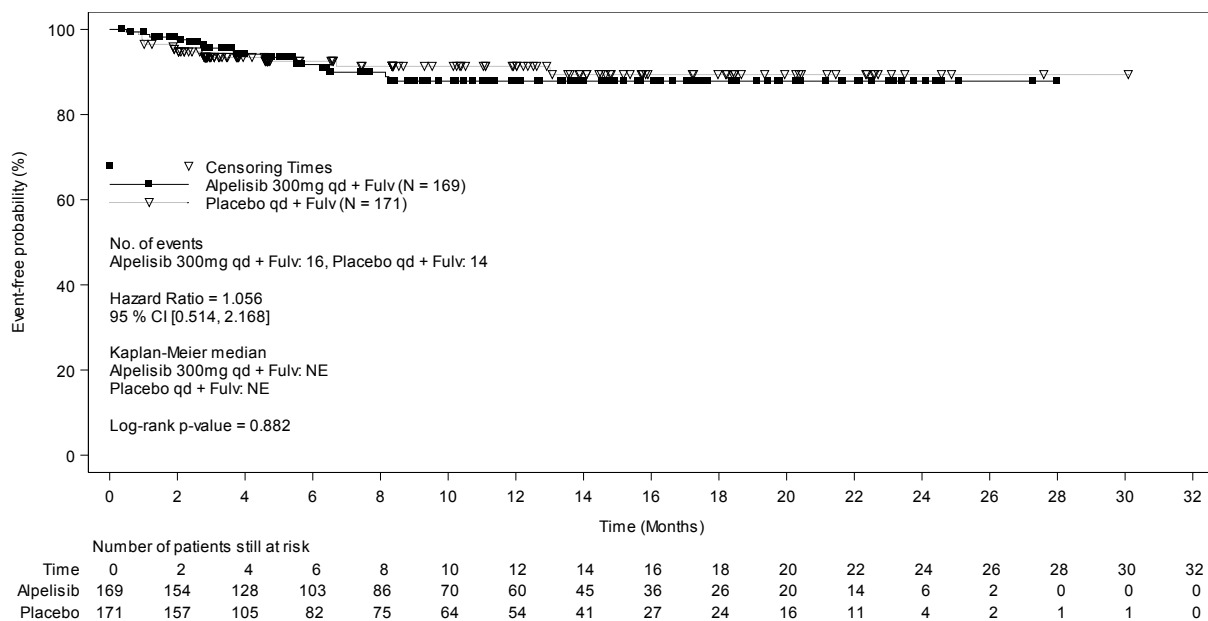


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gamma-Glutamyltransferase erhöht (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

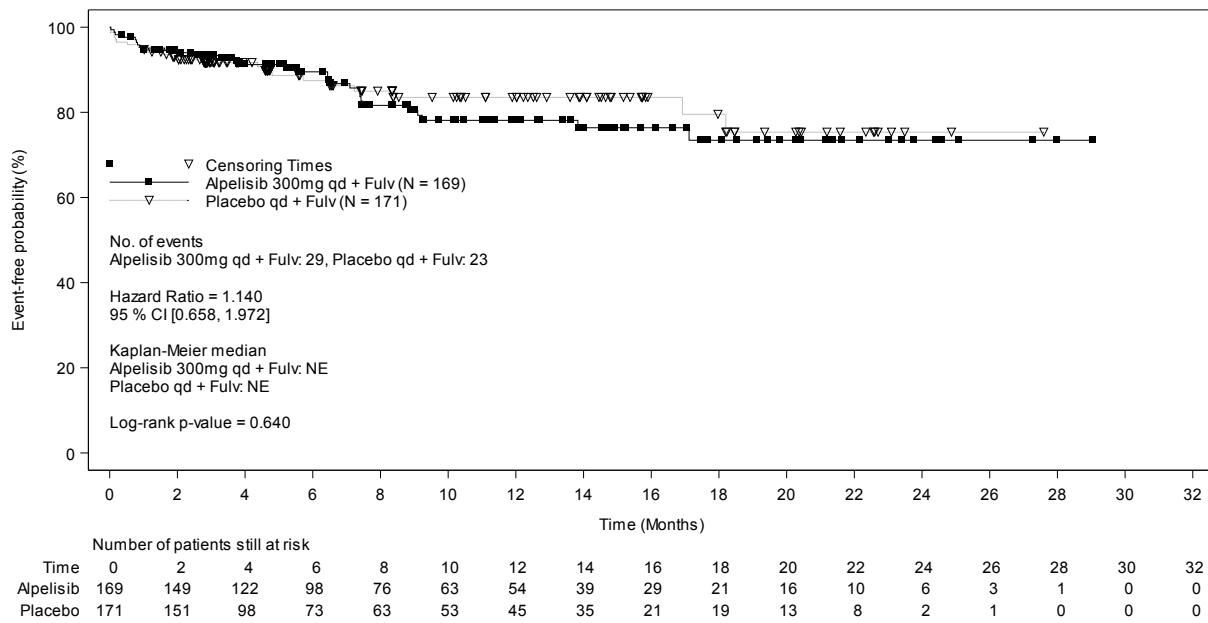


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Kopfschmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

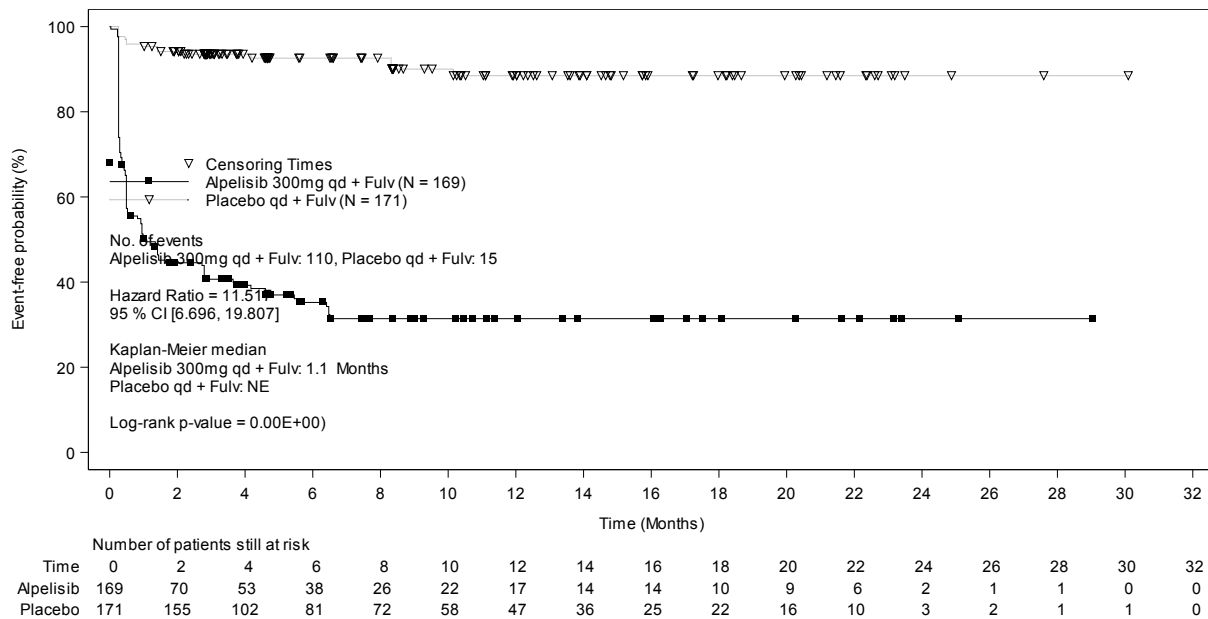


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hyperglykämie (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

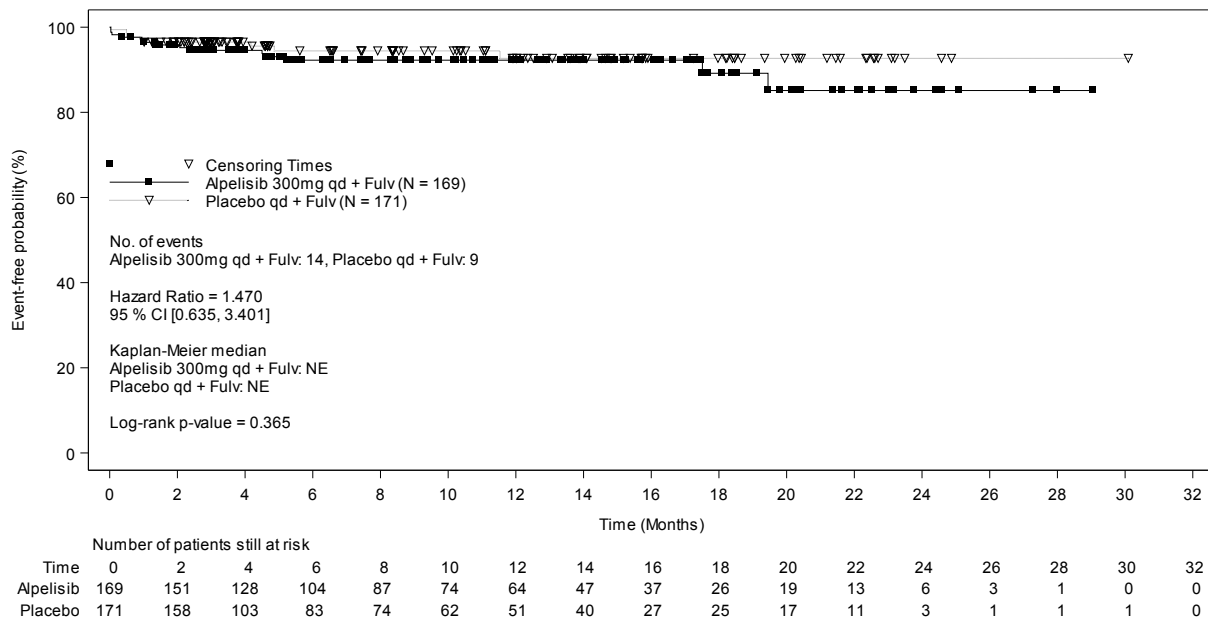


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hypertonie (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

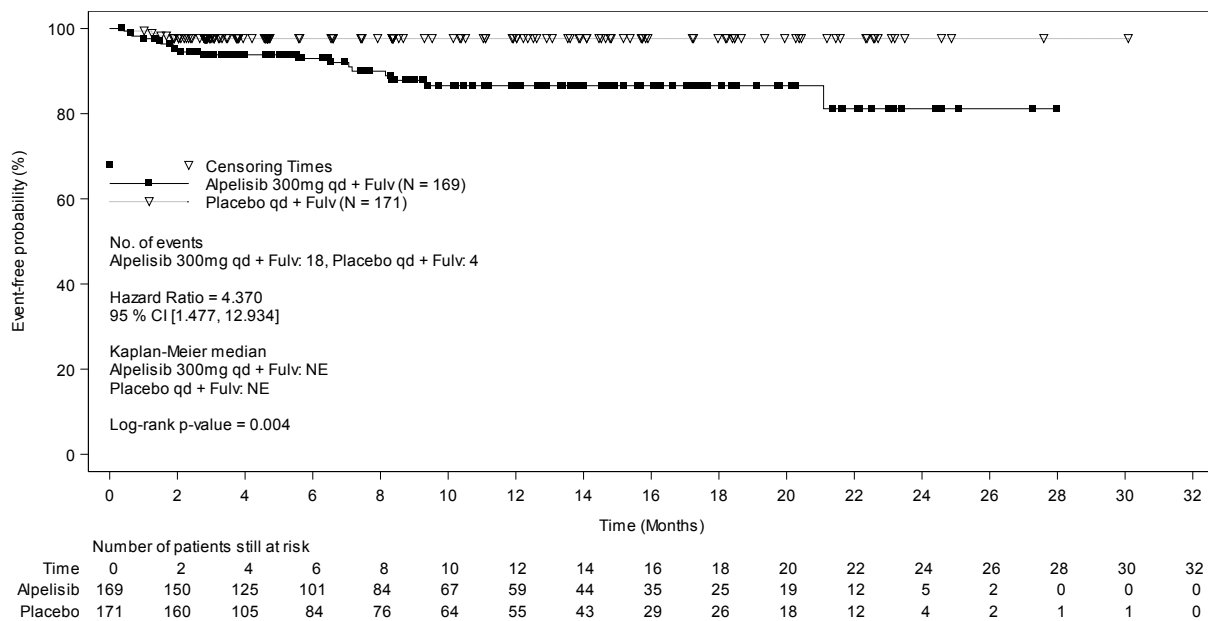


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hypokalämie (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

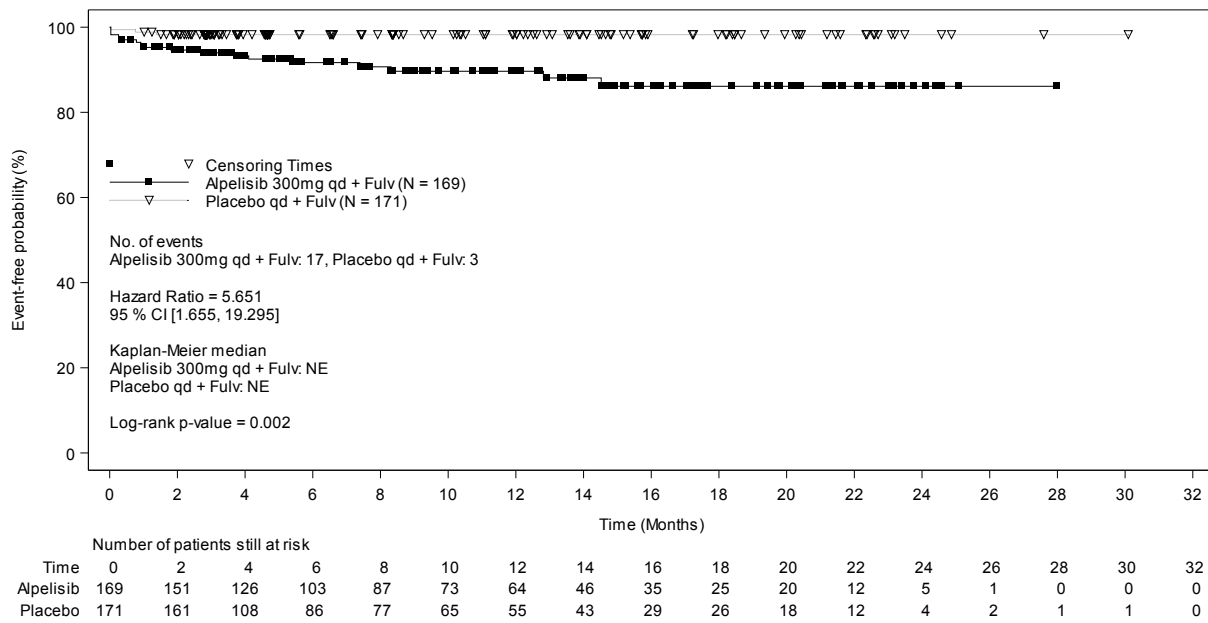


Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schlaflosigkeit (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

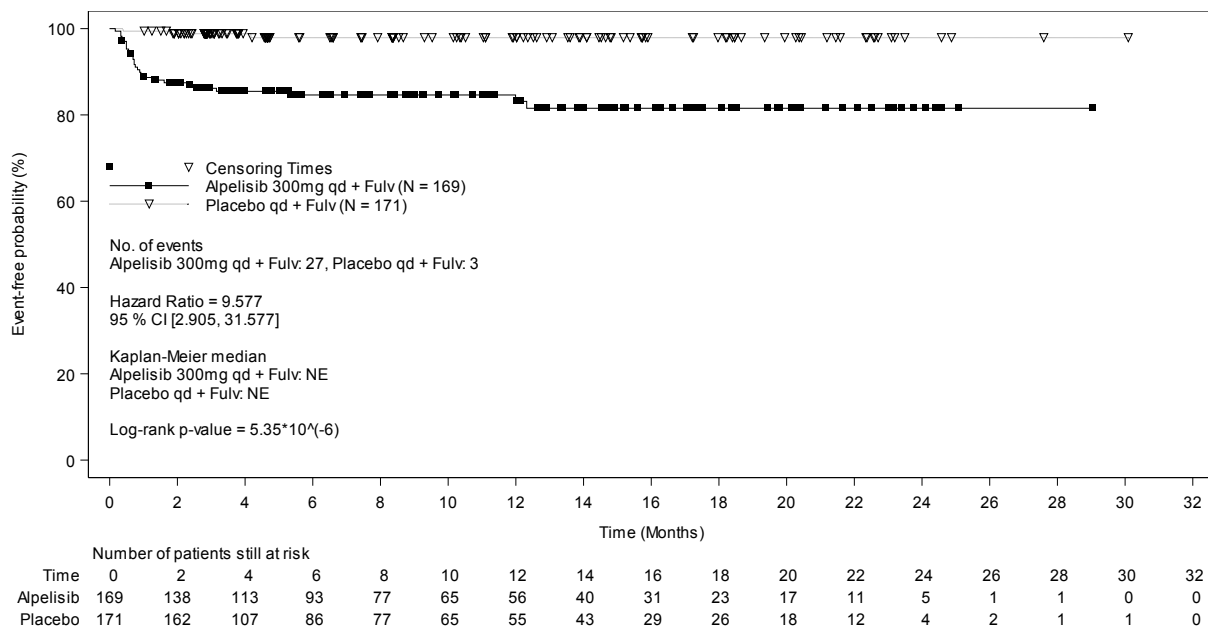


Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schleimhautentzündung (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

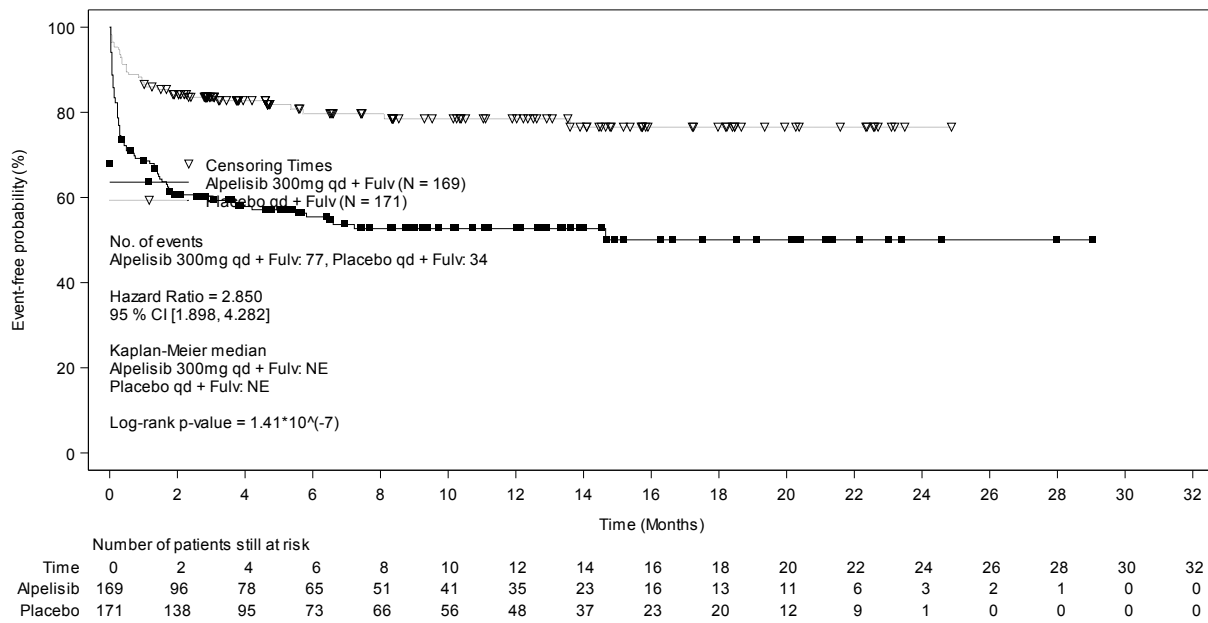


Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Übelkeit (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

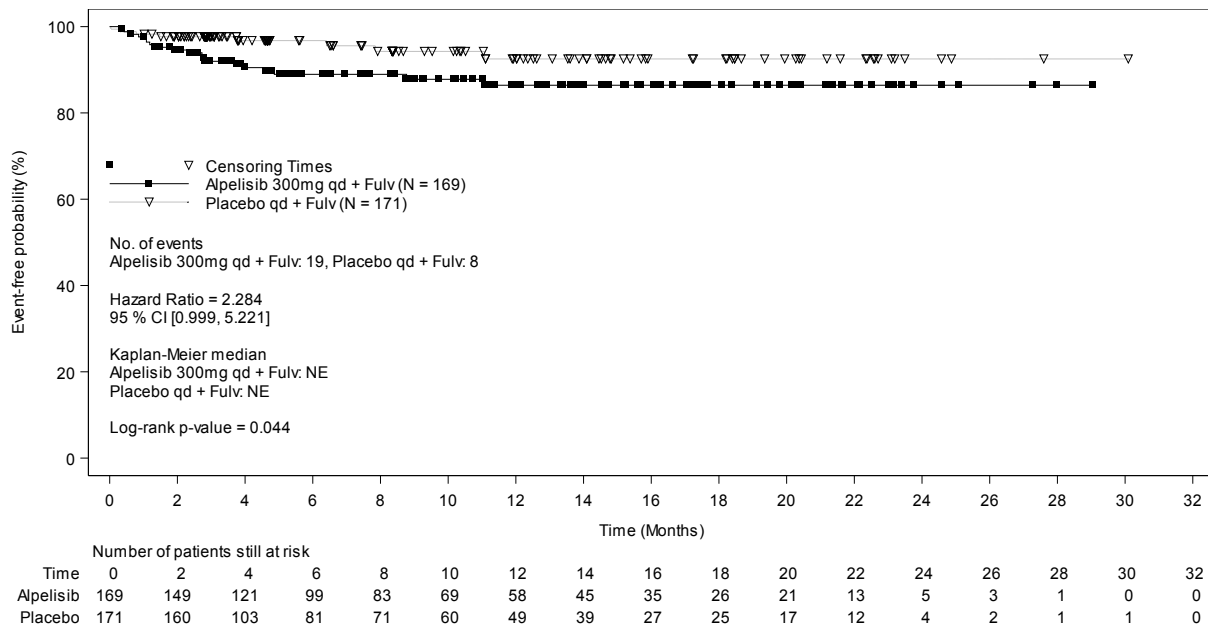


Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Periphere Ödeme (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

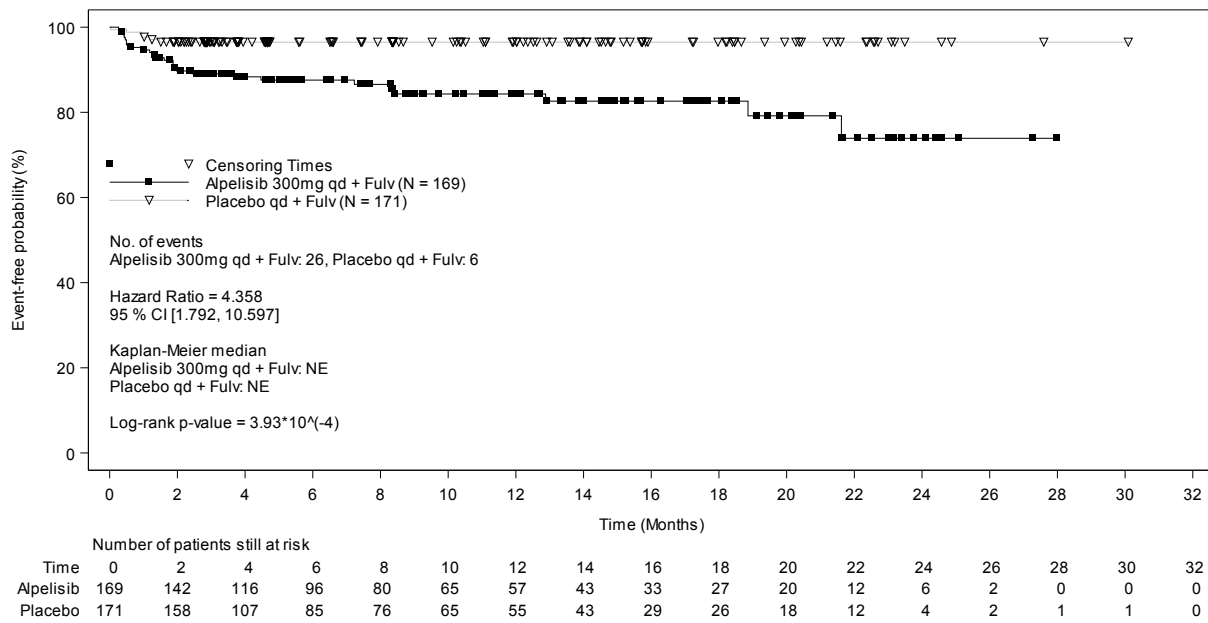


Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Juckreiz (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

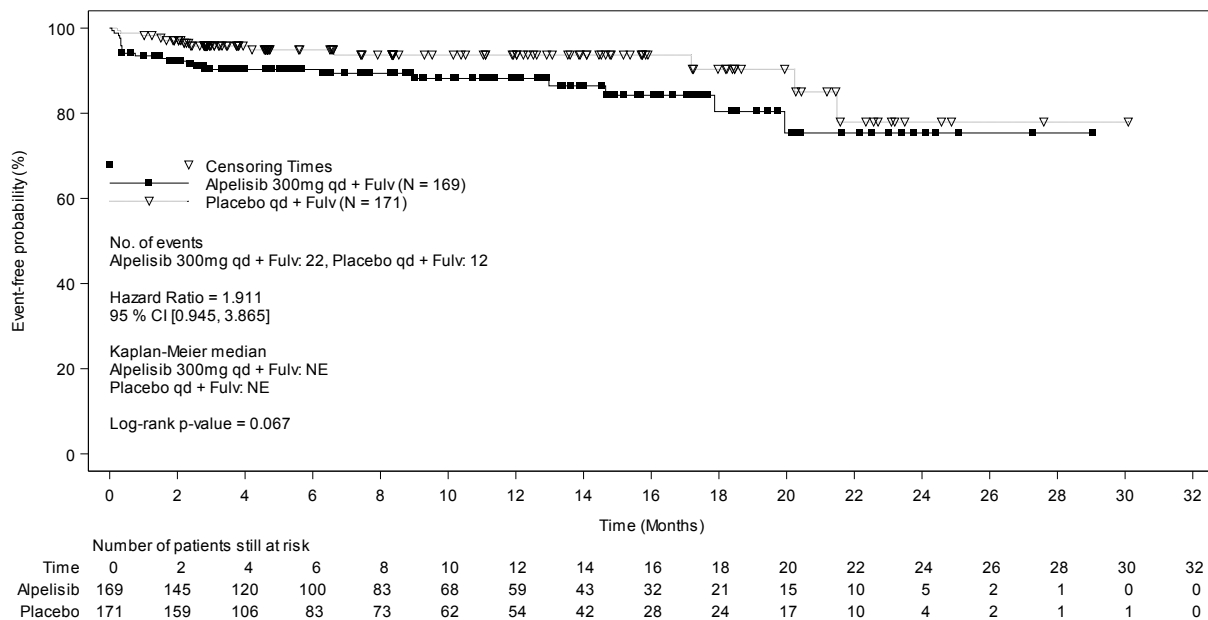


Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Fieber (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

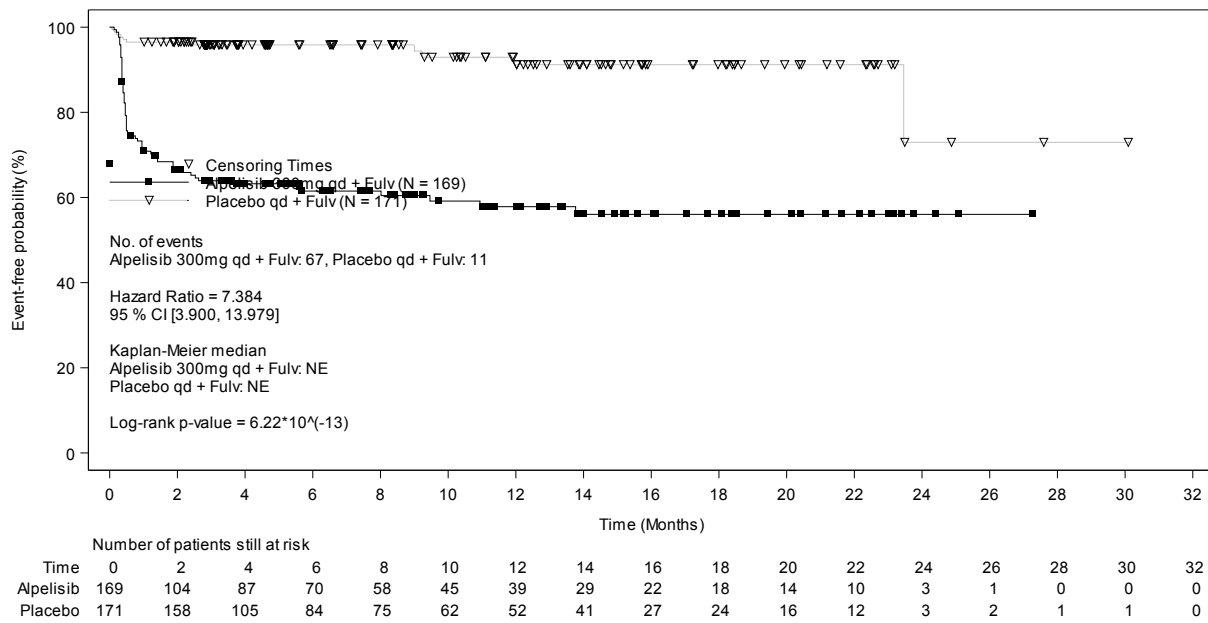


Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Exanthem/Hautausschlag (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

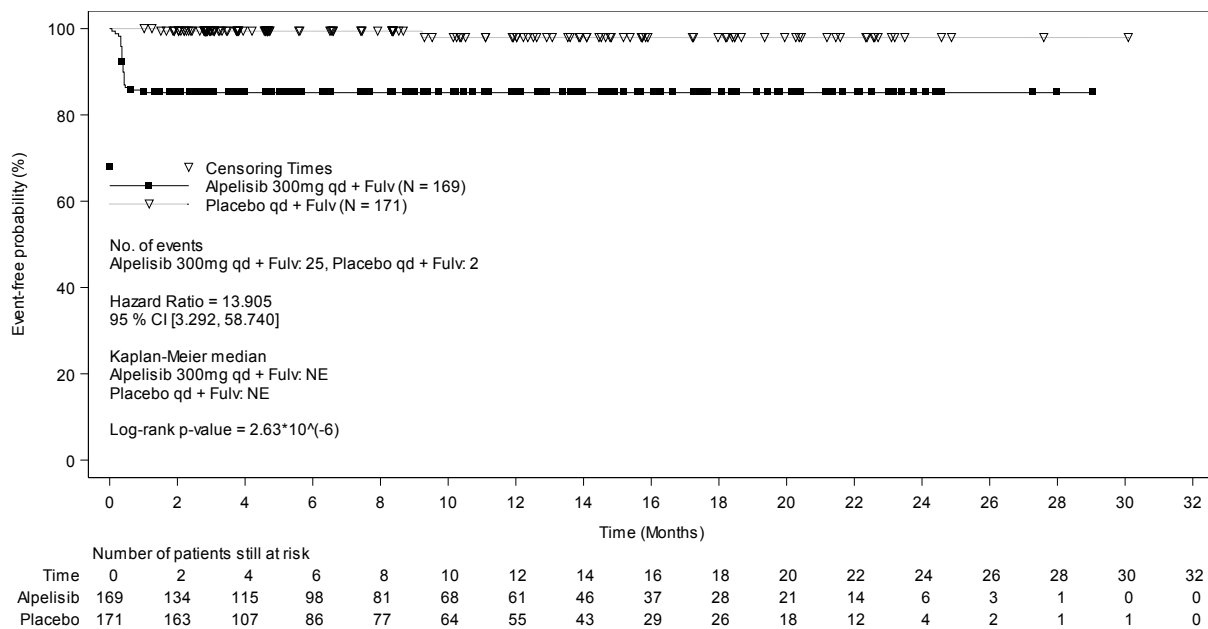


Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Makulopapulöser Hautausschlag (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

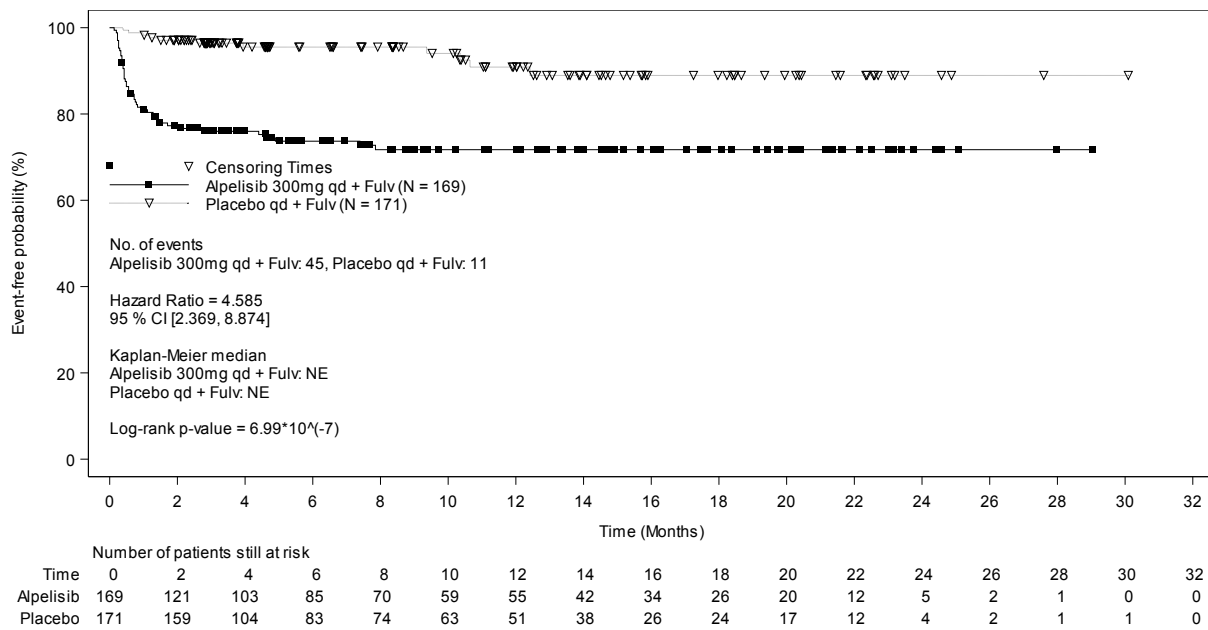


Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Stomatitis (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

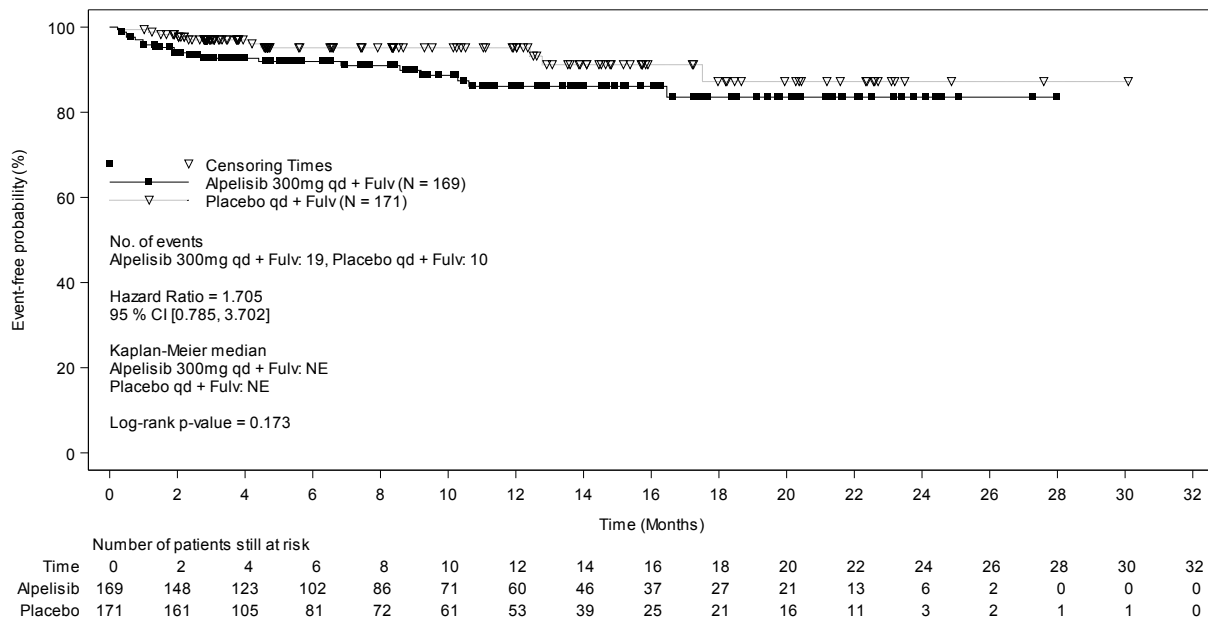


Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Harnwegsinfektion (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

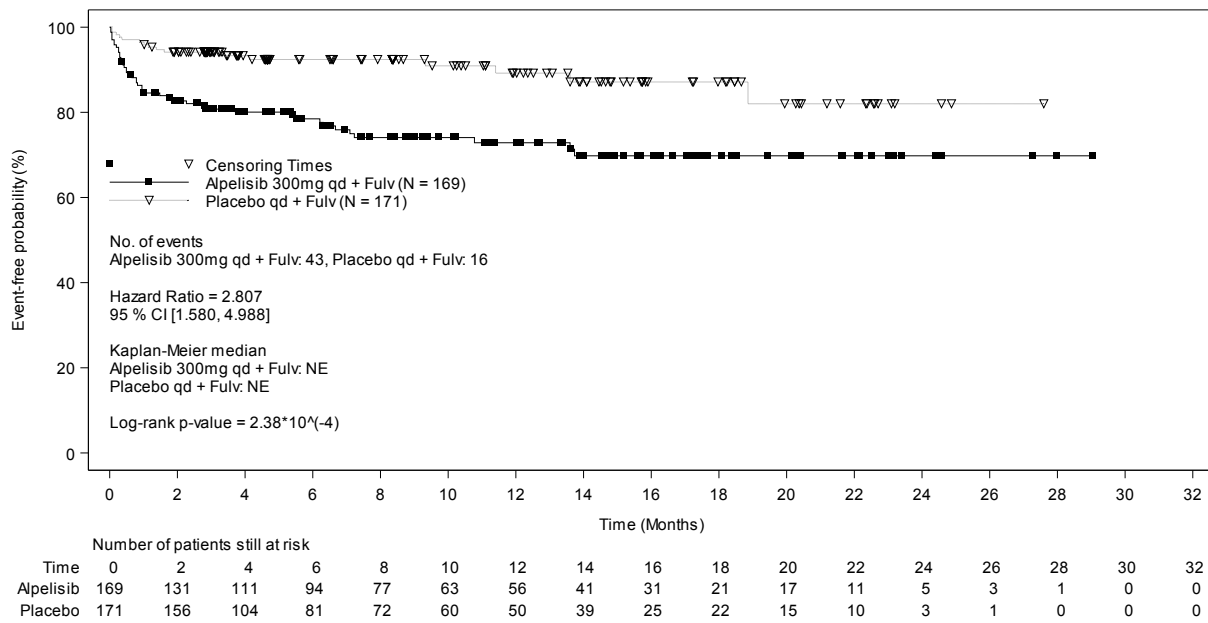


Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erbrechen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

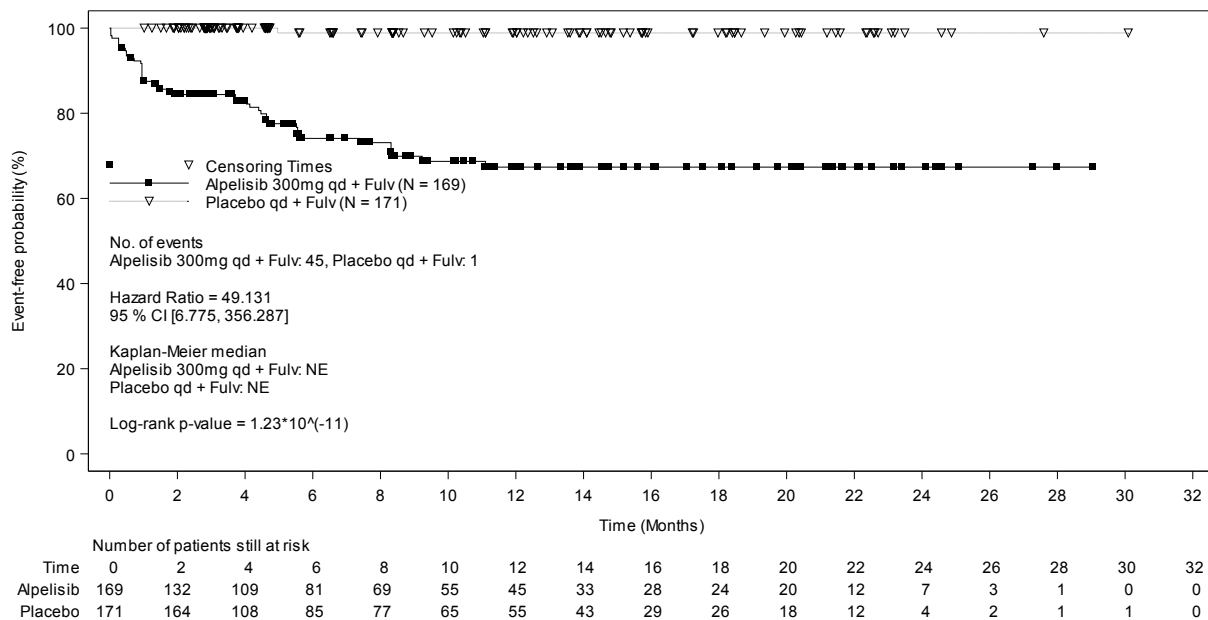


Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gewichtsabnahme (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

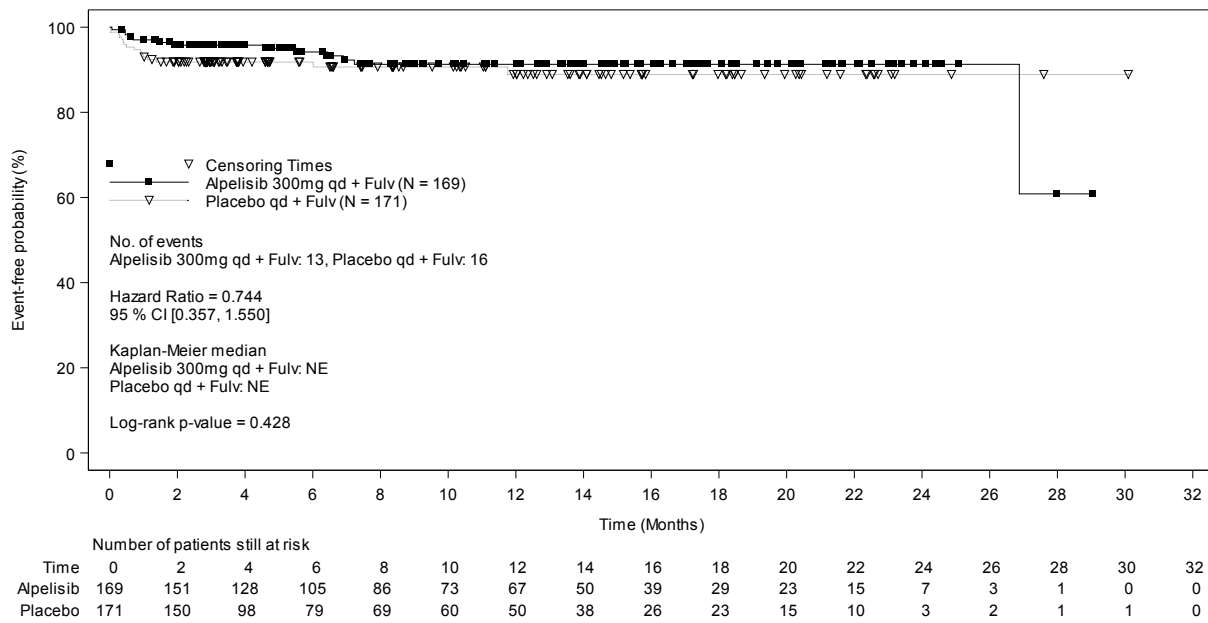


Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Obstipation (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

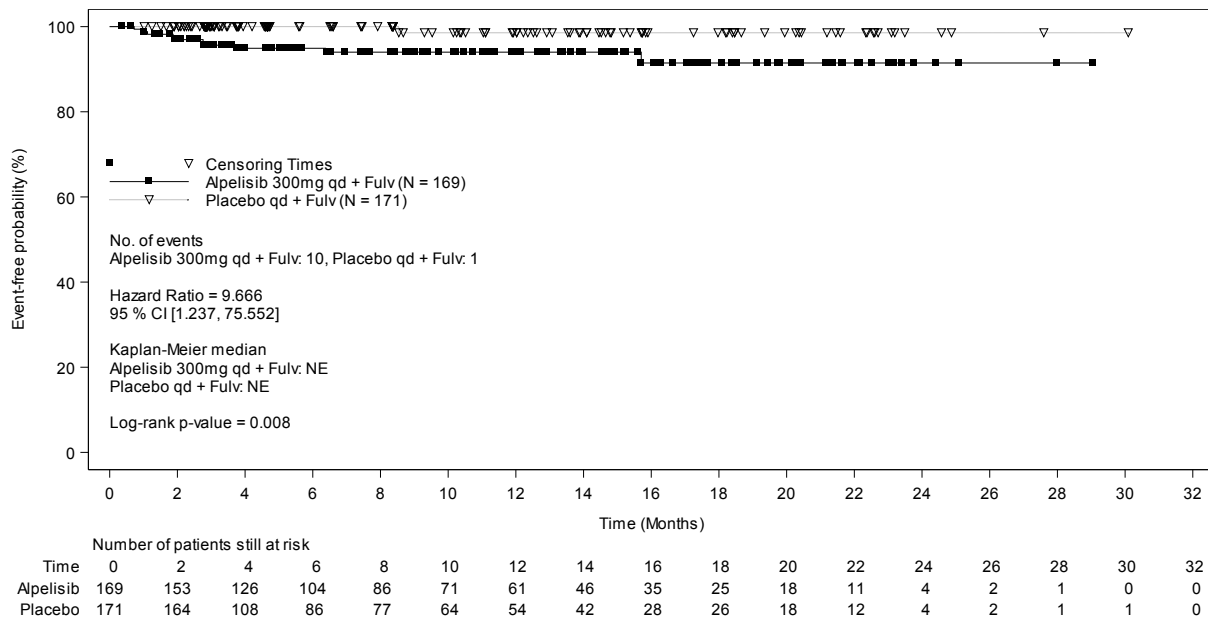


Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Aphthöse Uzeration (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

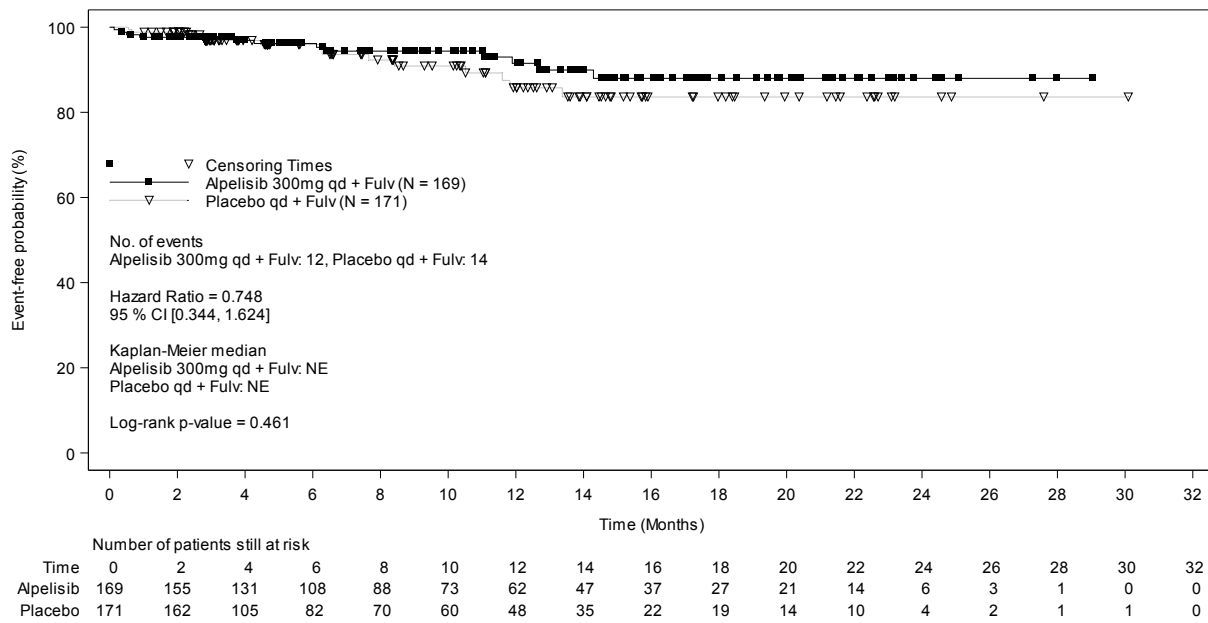


Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Nasopharyngitis (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

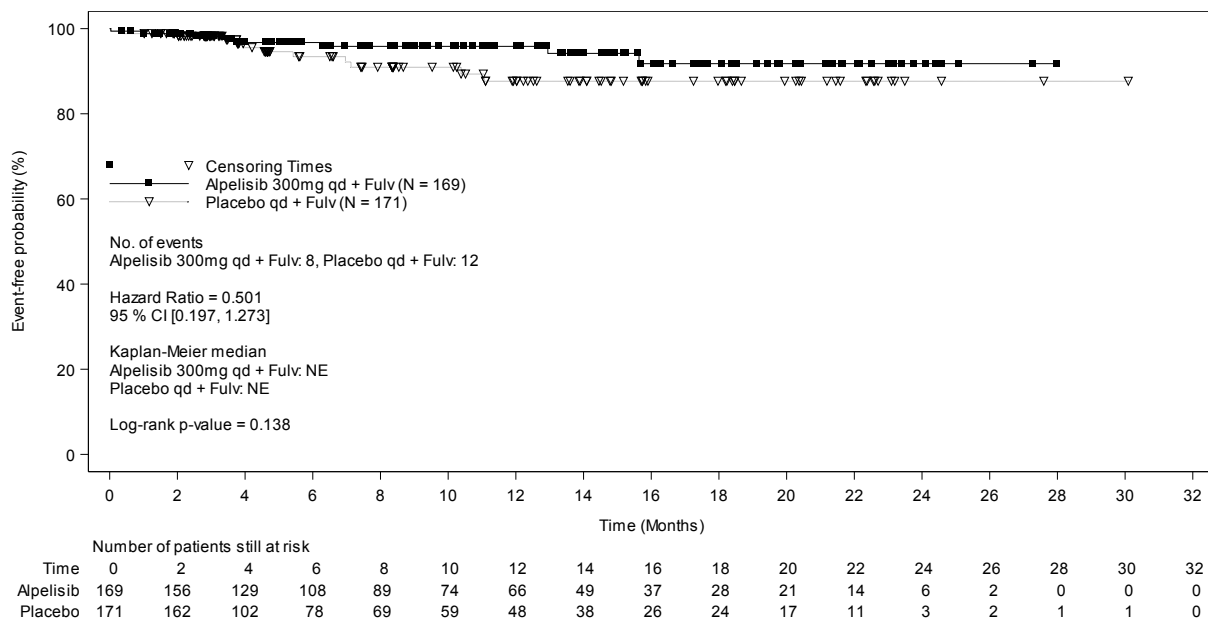


Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektion des oberen Respirationstrakts (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

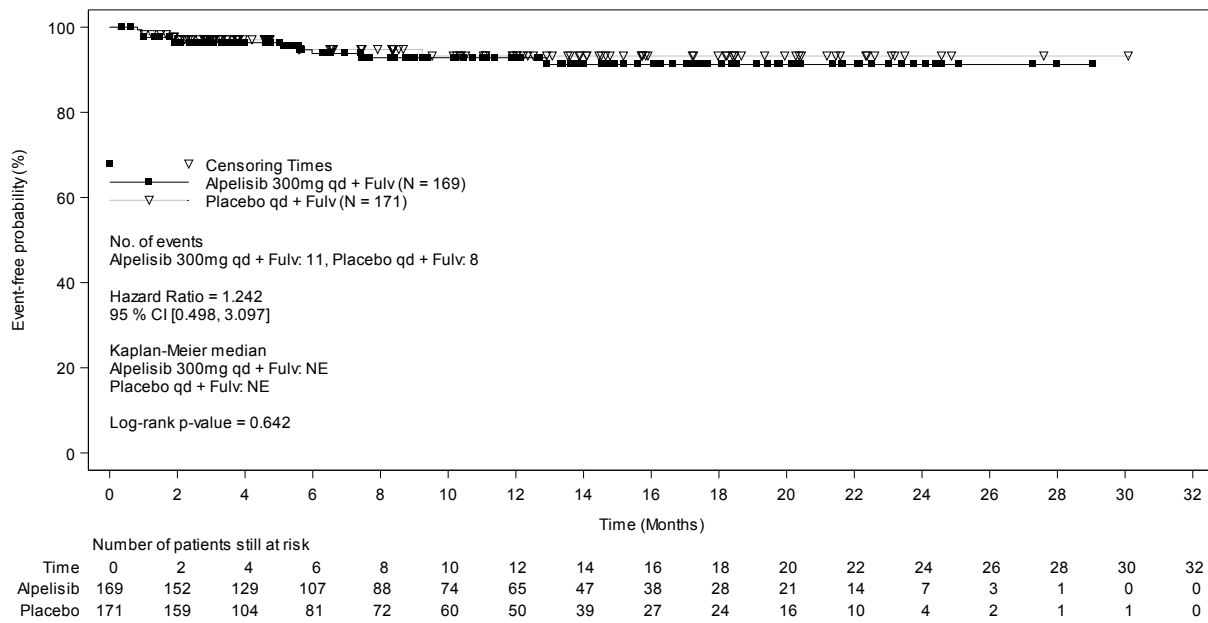


Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Lipase erhöht (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

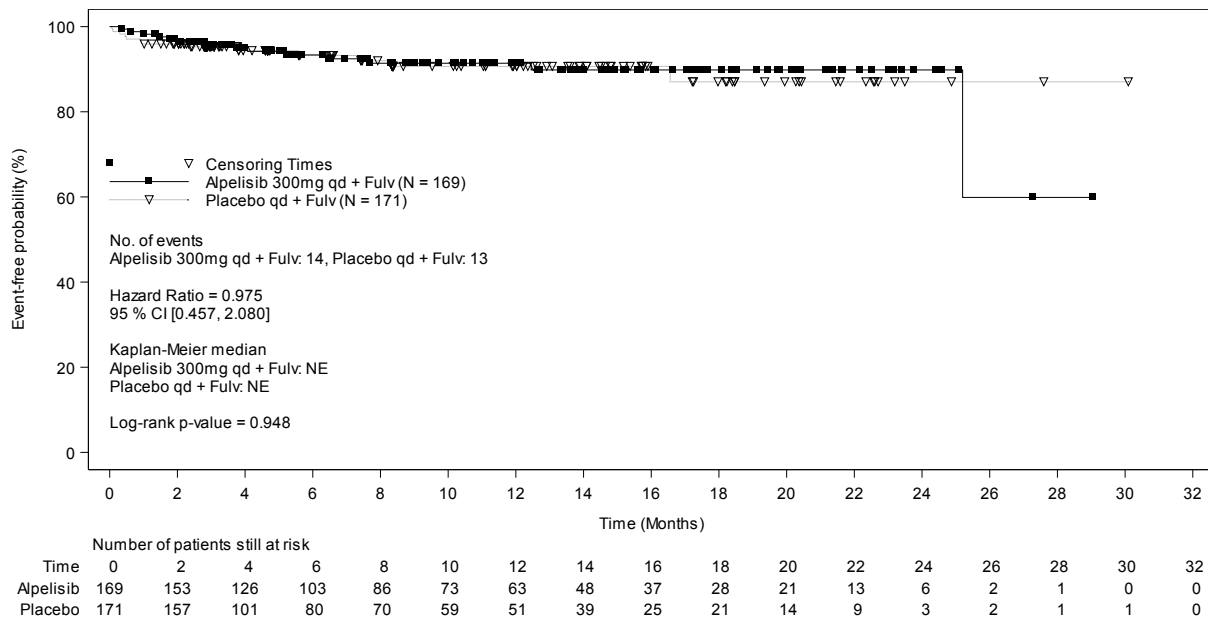


Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Extremitätenschmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

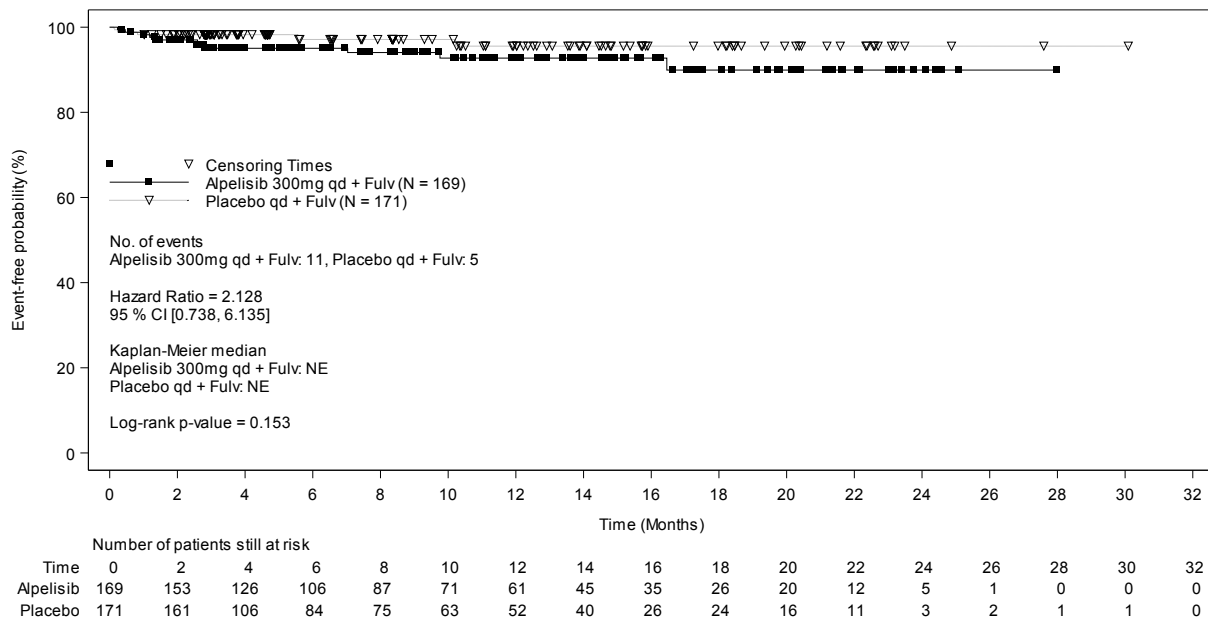


Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Muskelspasmen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

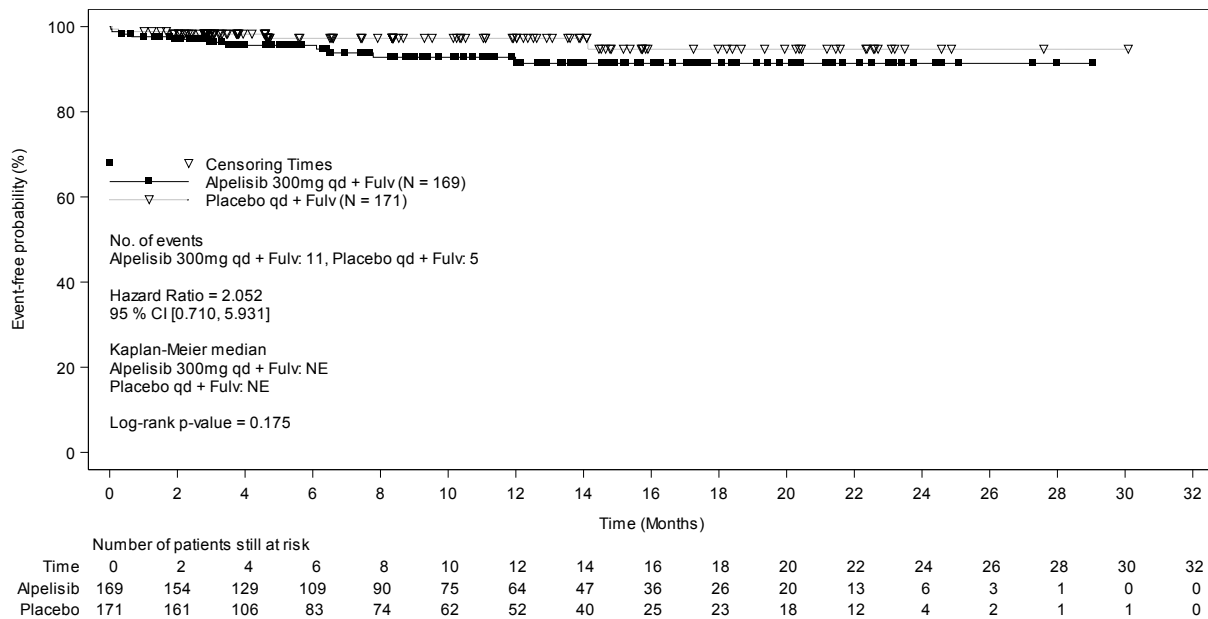


Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Myalgien (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

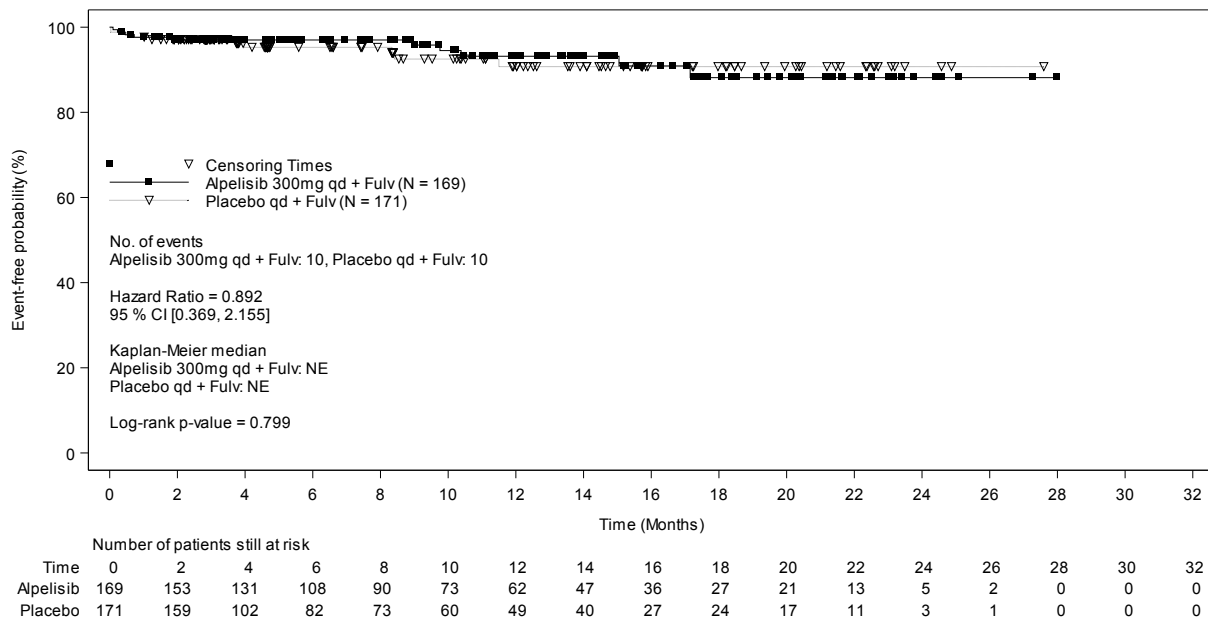


Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Muskuloskelettale Schmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

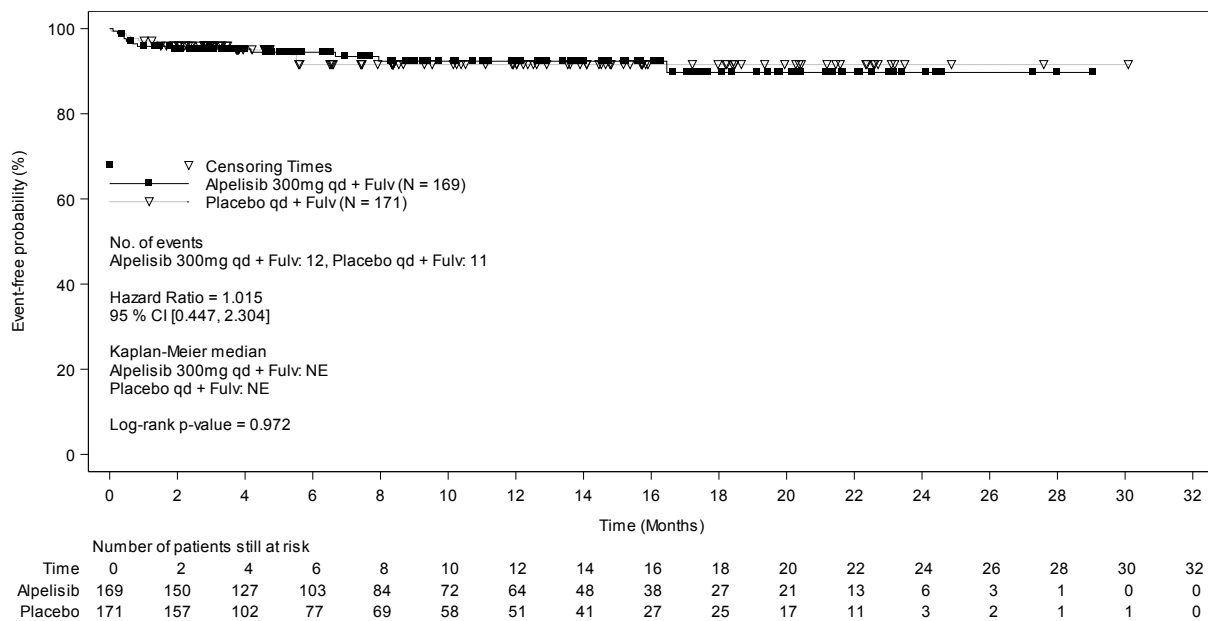


Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwindel (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

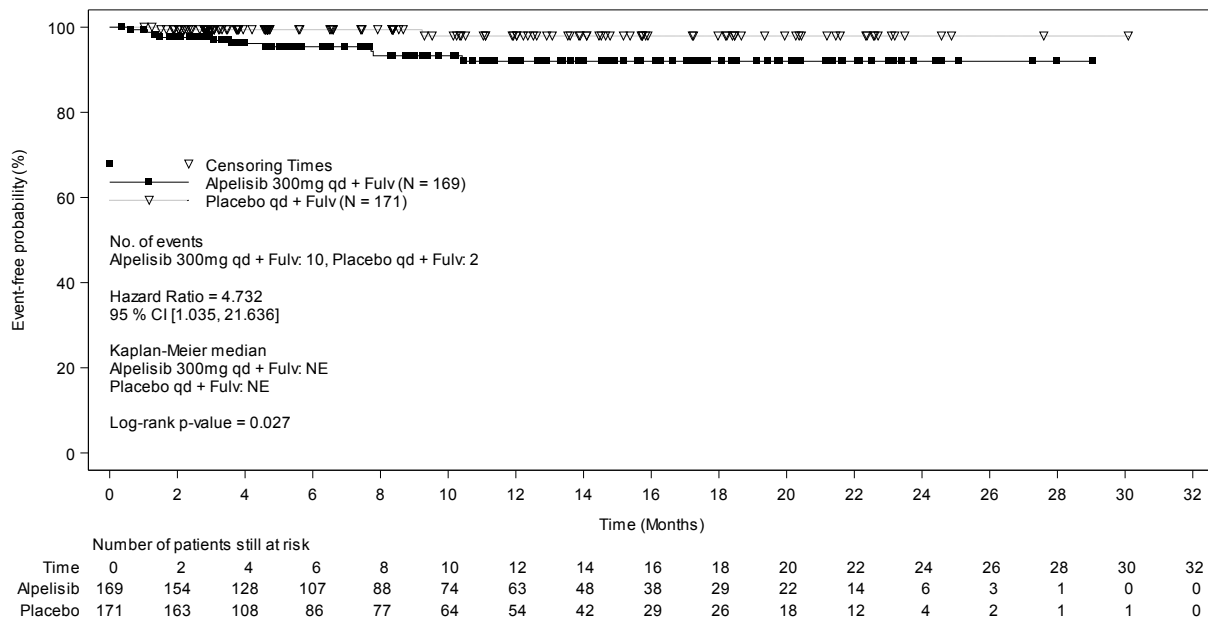


Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Lymphödem (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

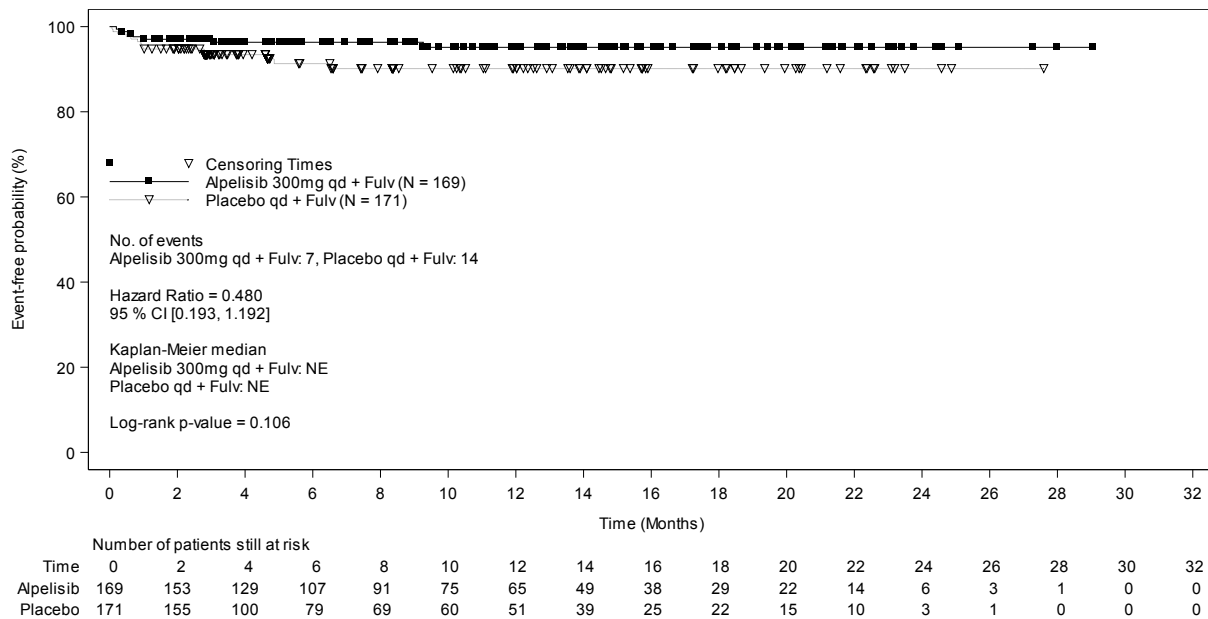


Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Aufsteigende Hitze (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

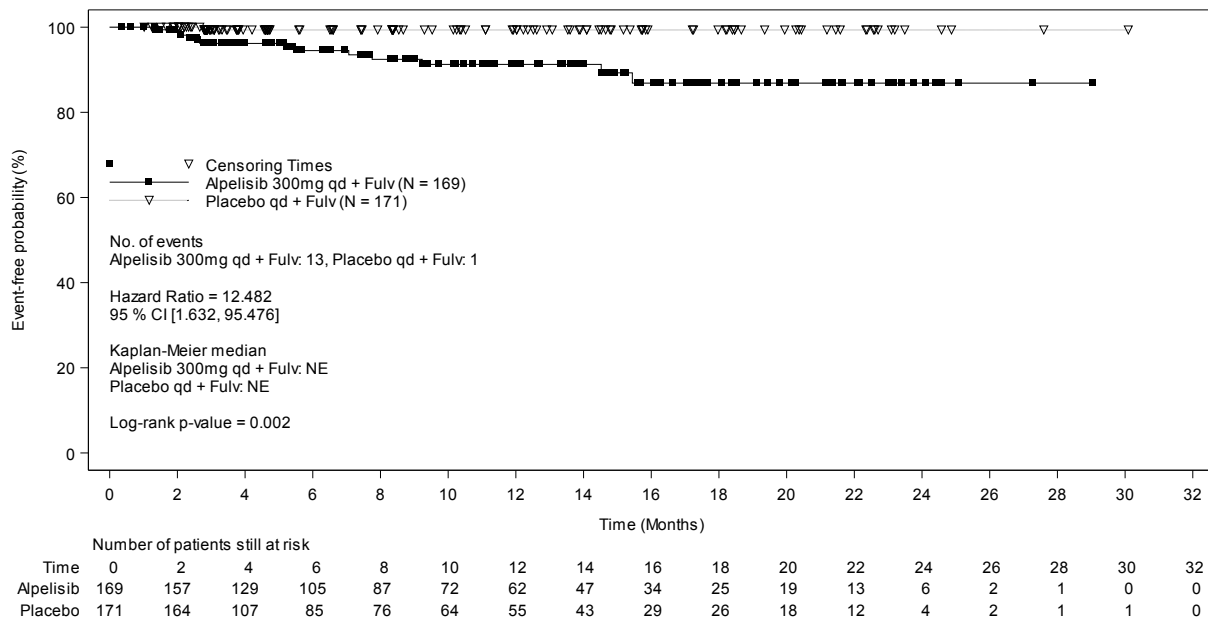


Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Diarrhoe (PT, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

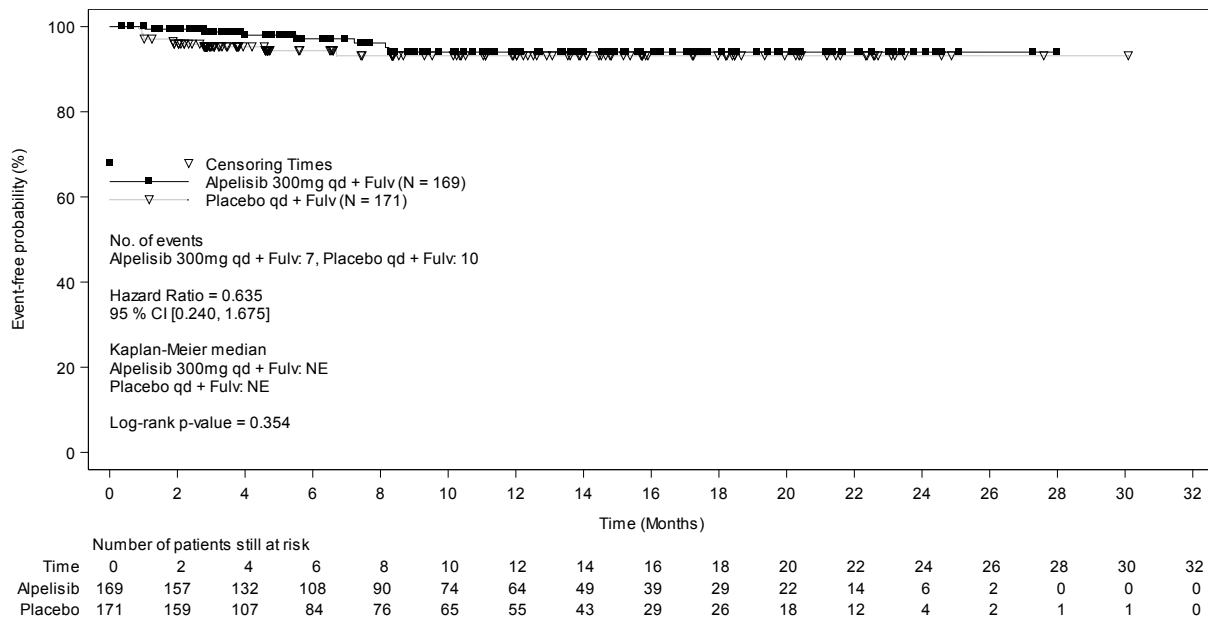


Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gammaglutamyltransferase erhöht (PT, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

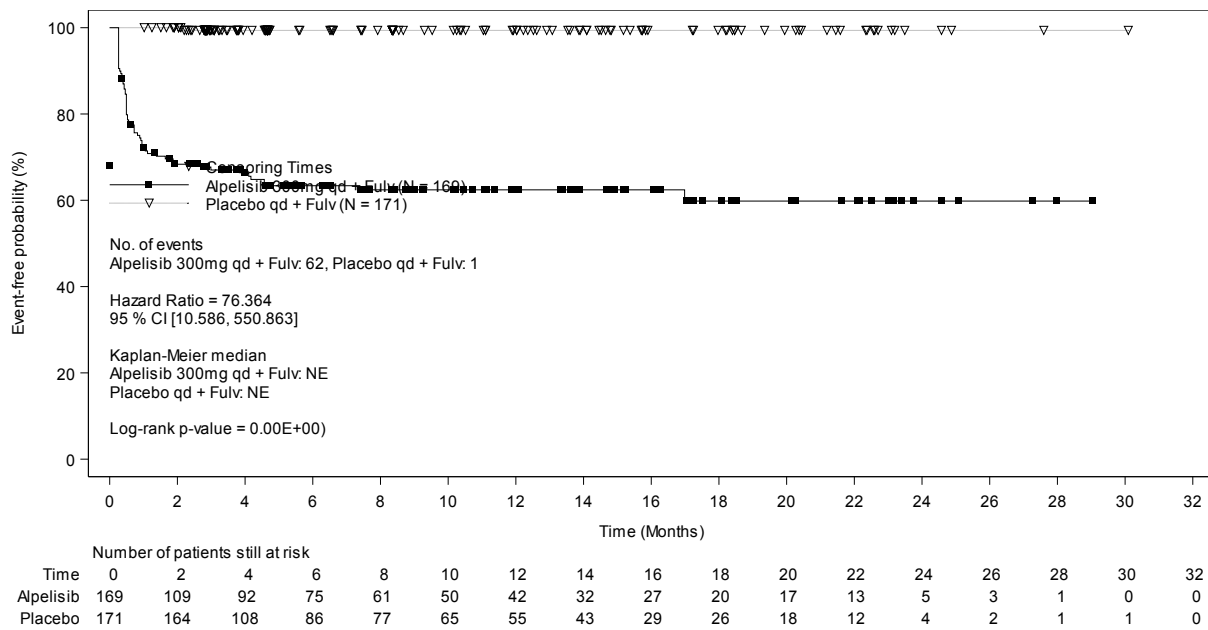


Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hyperglykämie (PT, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

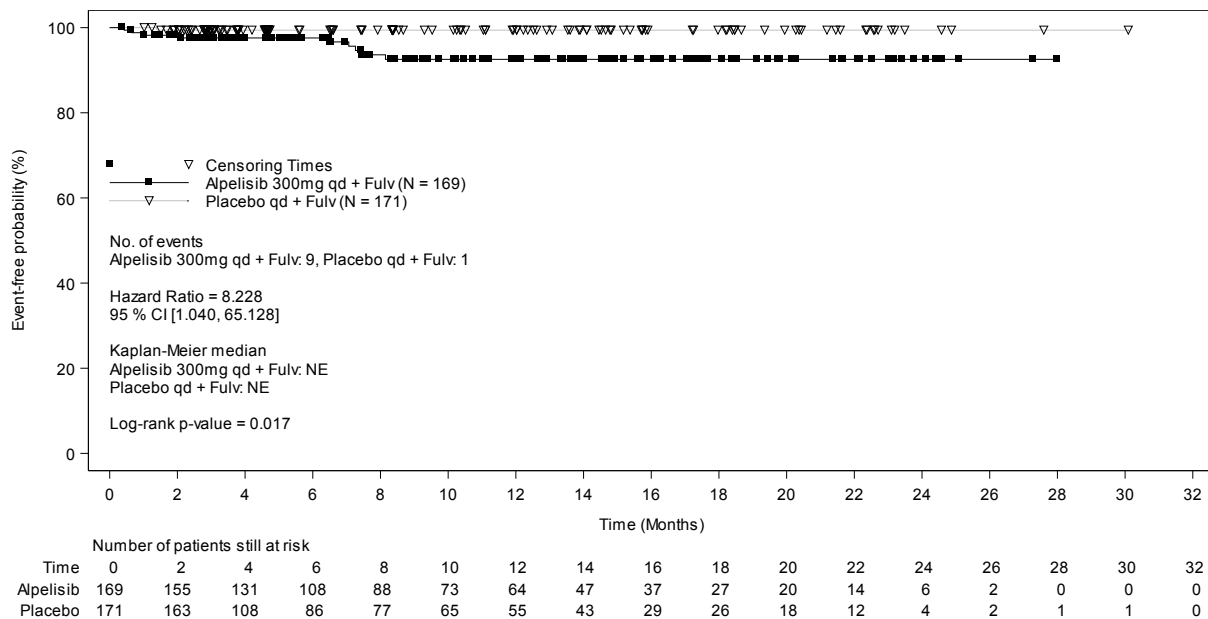


Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hypokalämie (PT, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

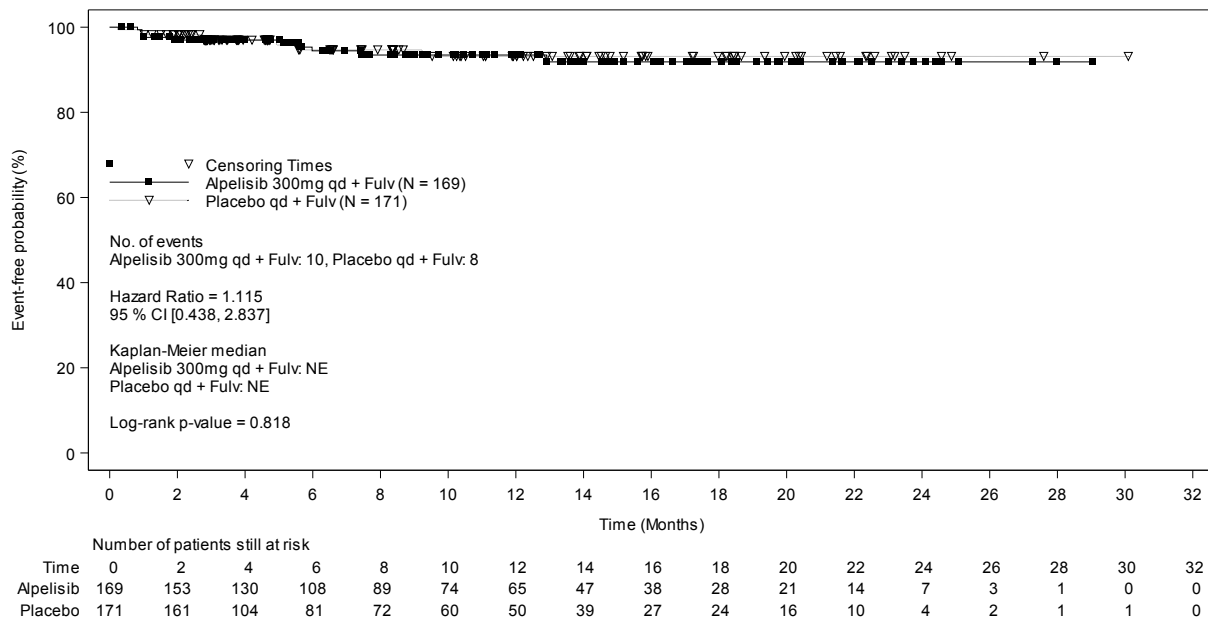


Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Lipase erhöht (PT, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

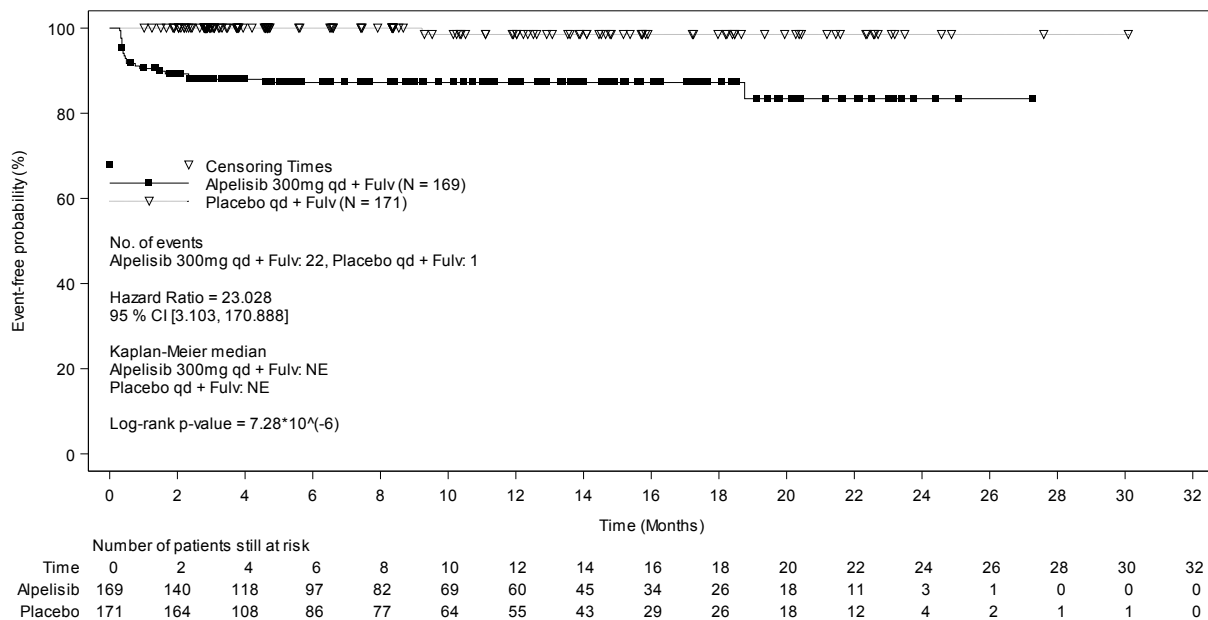


Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Exanthem/Hautausschlag (PT, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

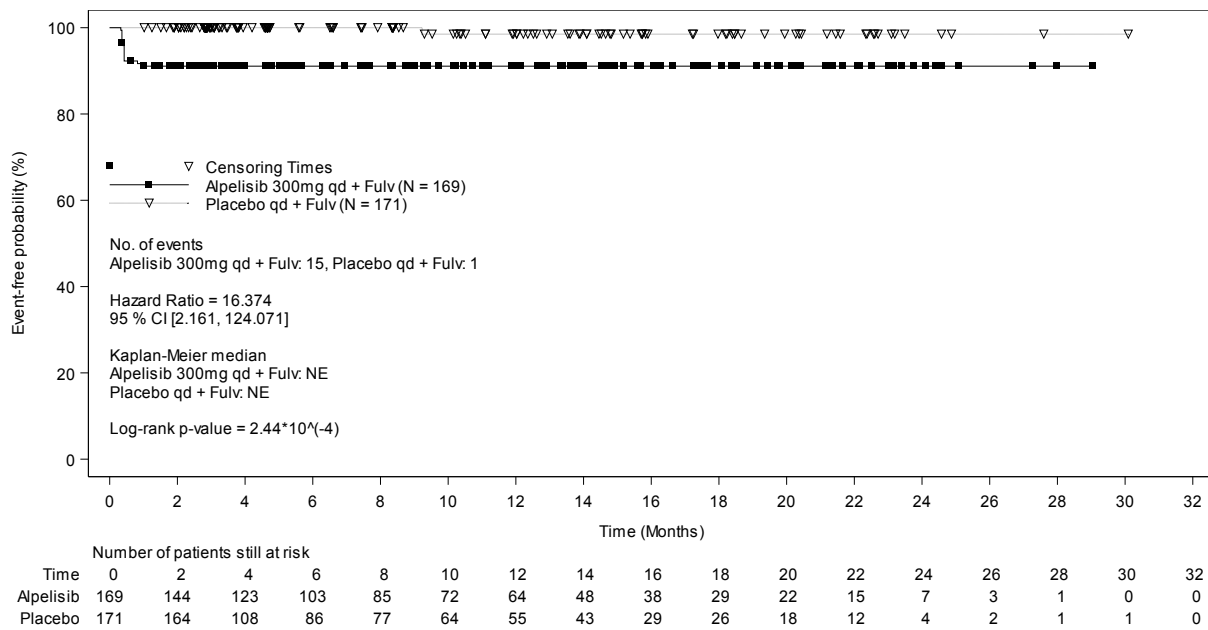


Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Makulopapulöser Hautausschlag (PT, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

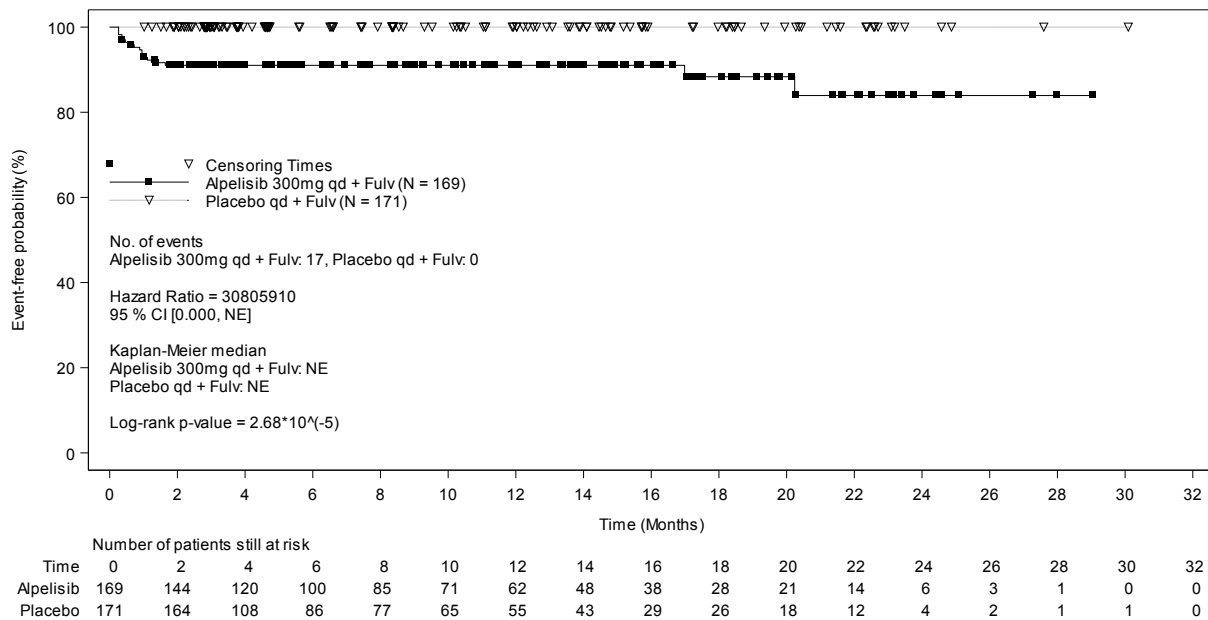


Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hyperglykämie (PT, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

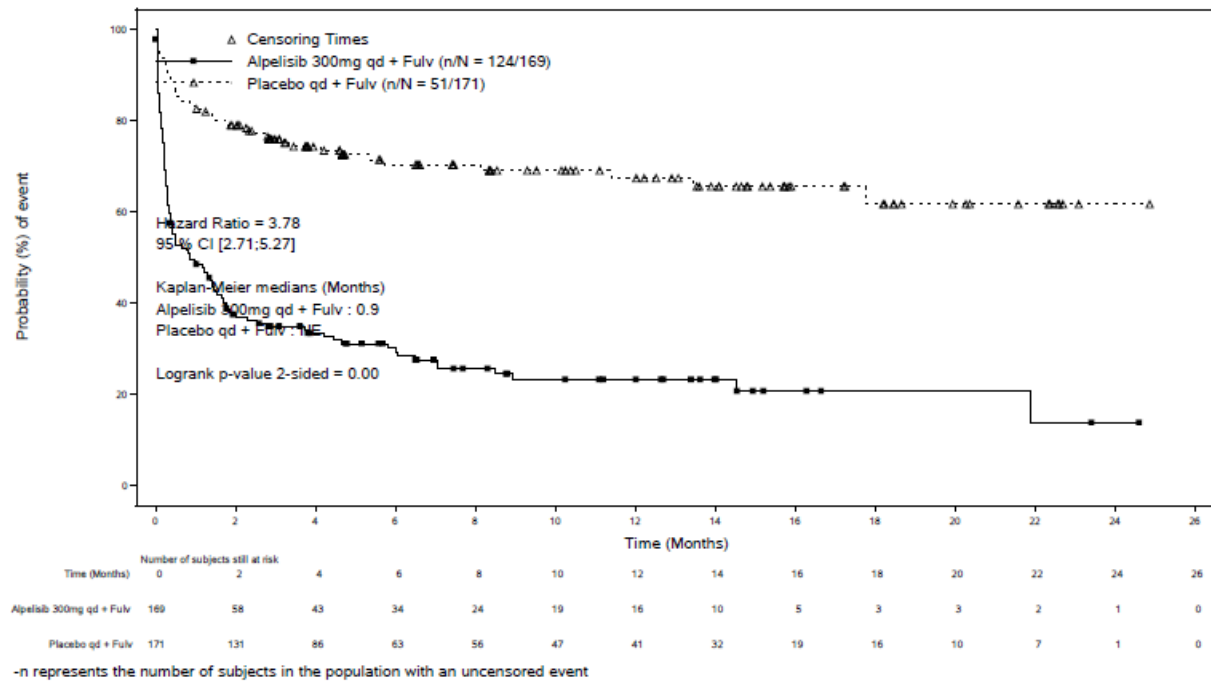


Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gastrointestinale Toxizität (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

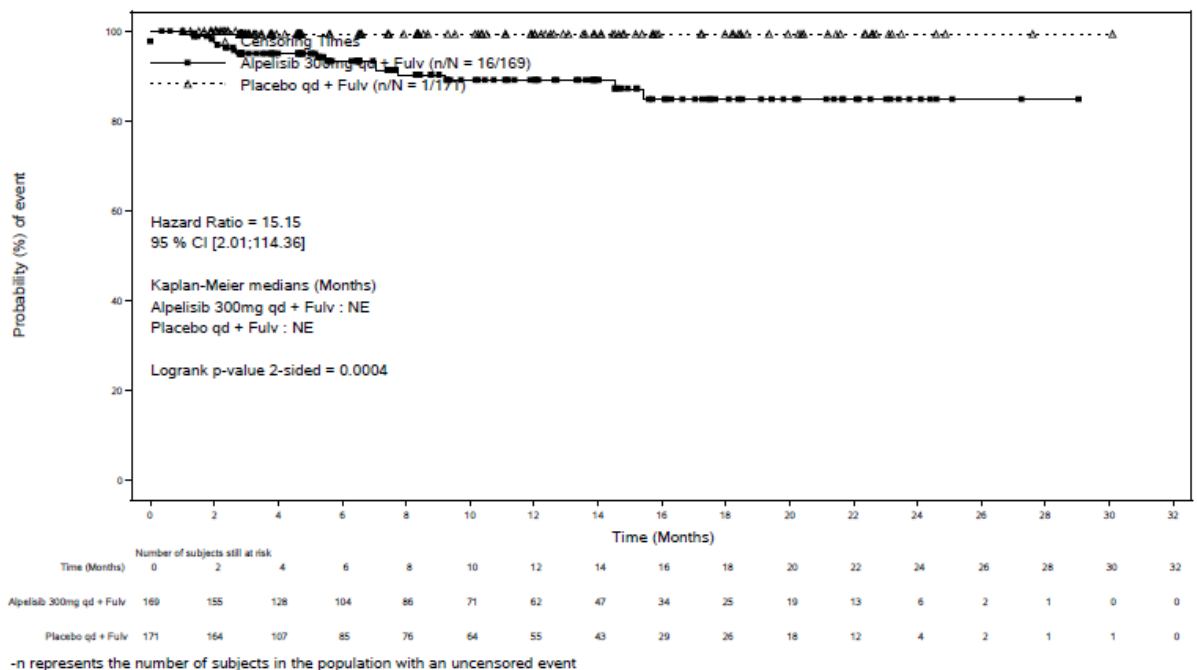


Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gastrointestinale Toxizität (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

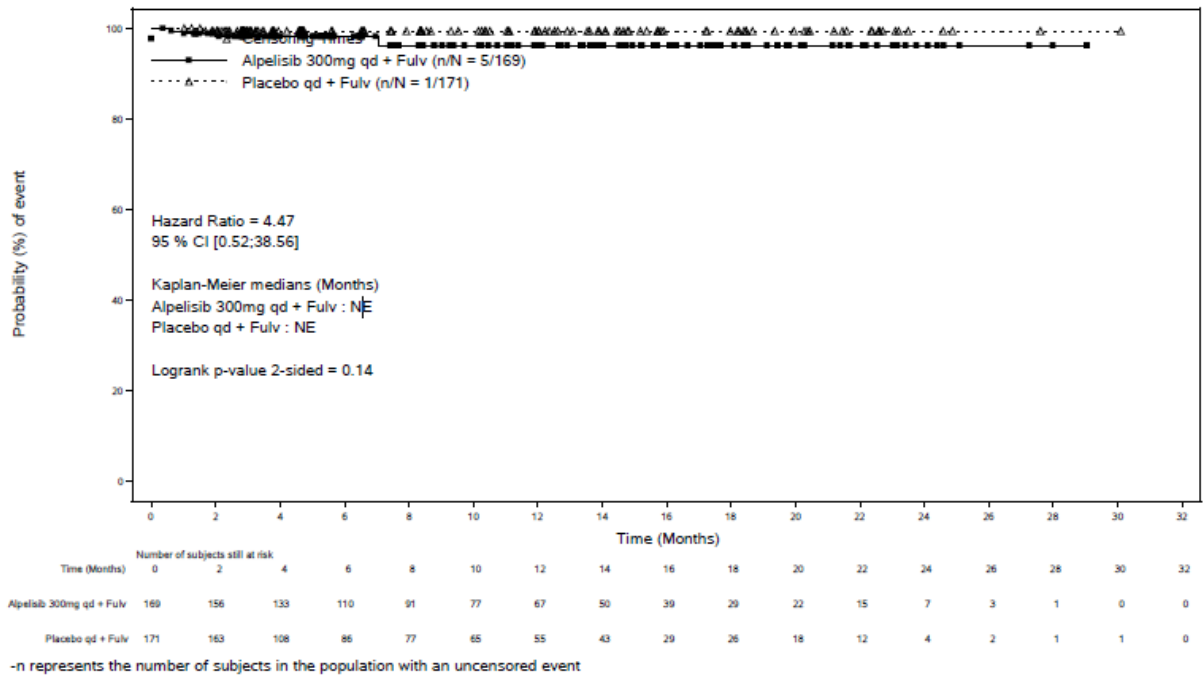


Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gastrointestinale Toxizität (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

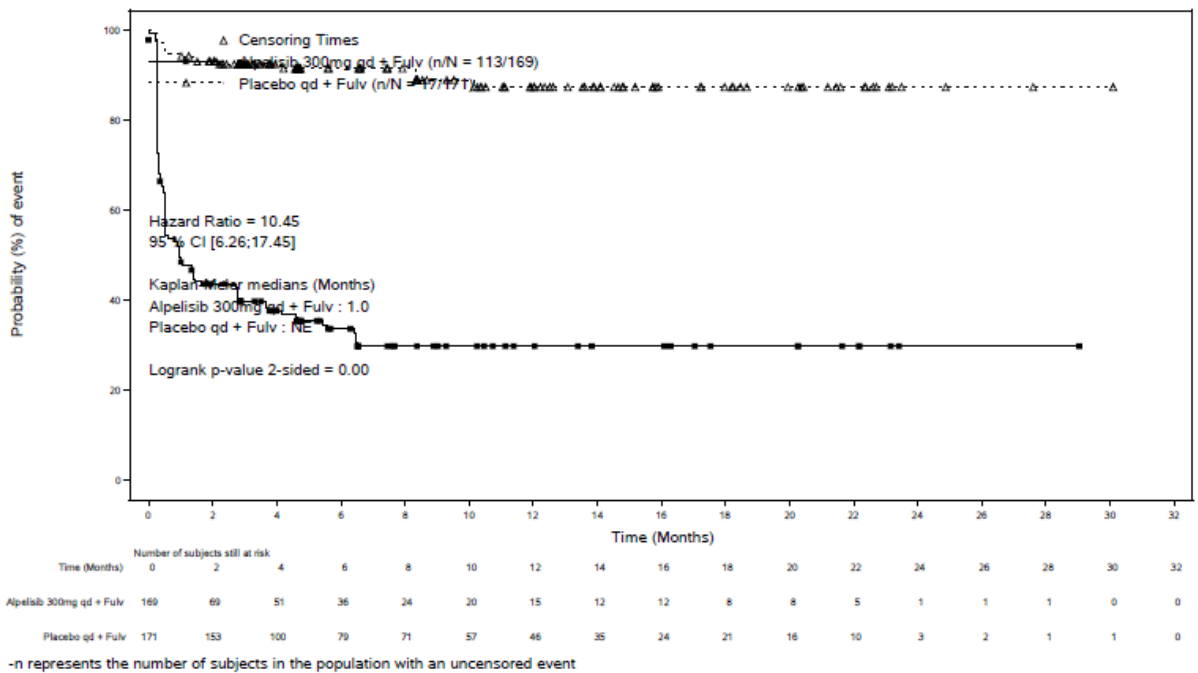


Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hyperglykämie (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

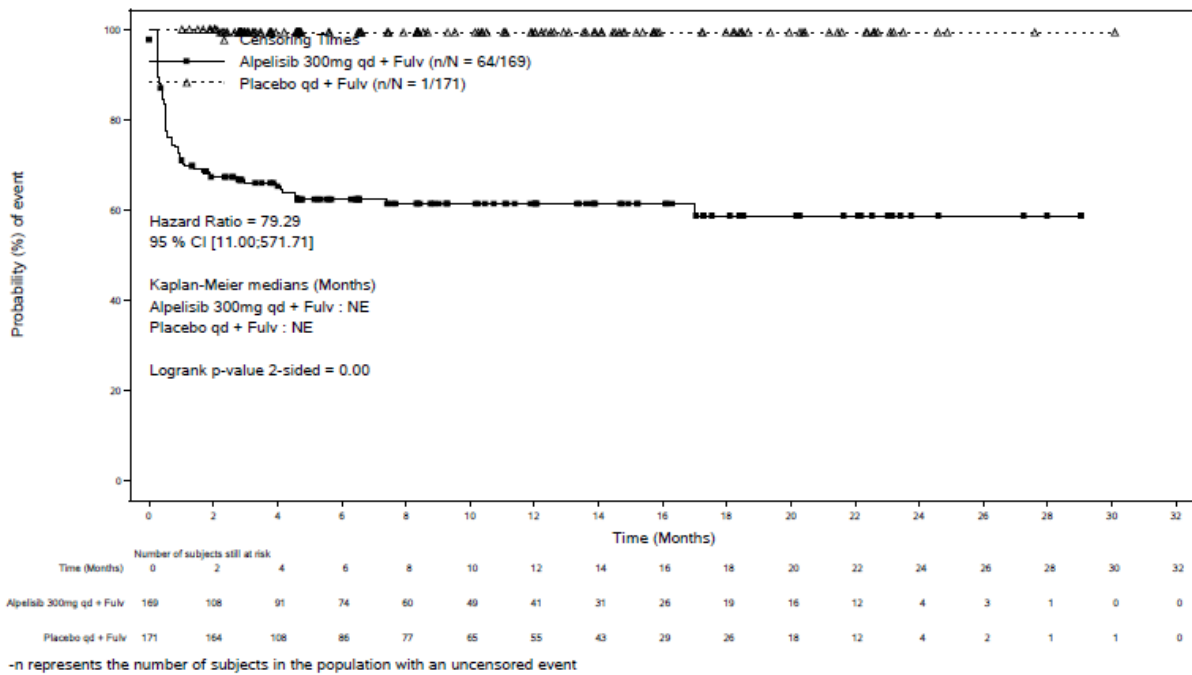


Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hyperglykämie (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

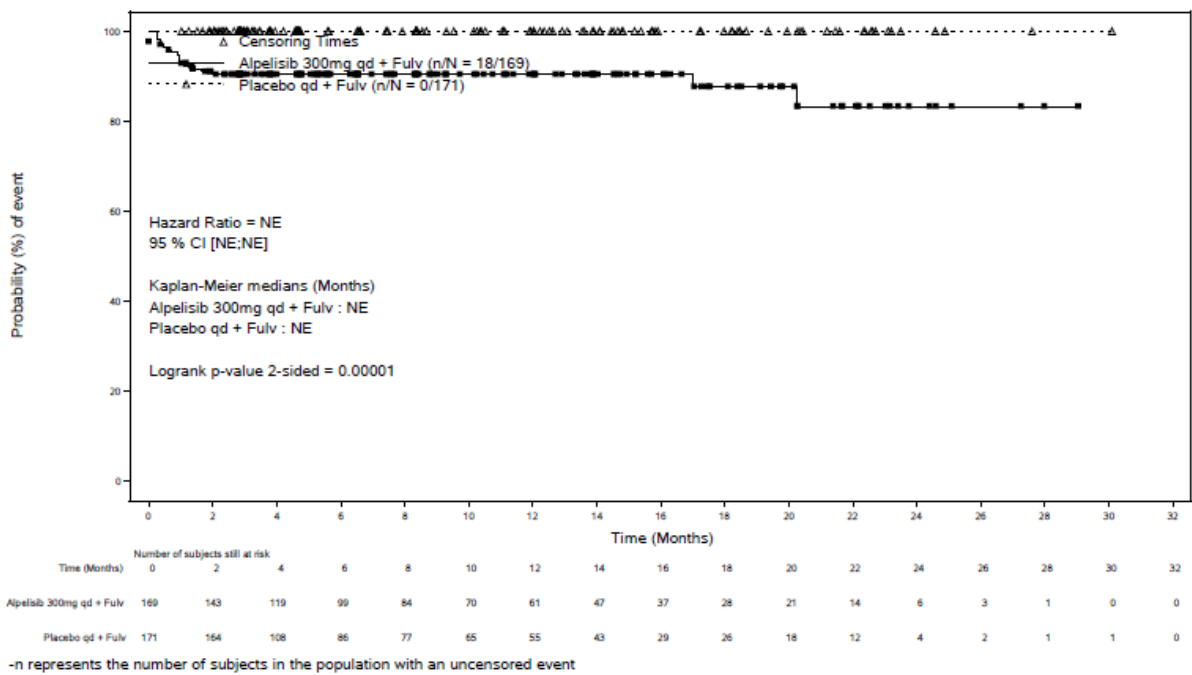


Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hyperglykämie (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

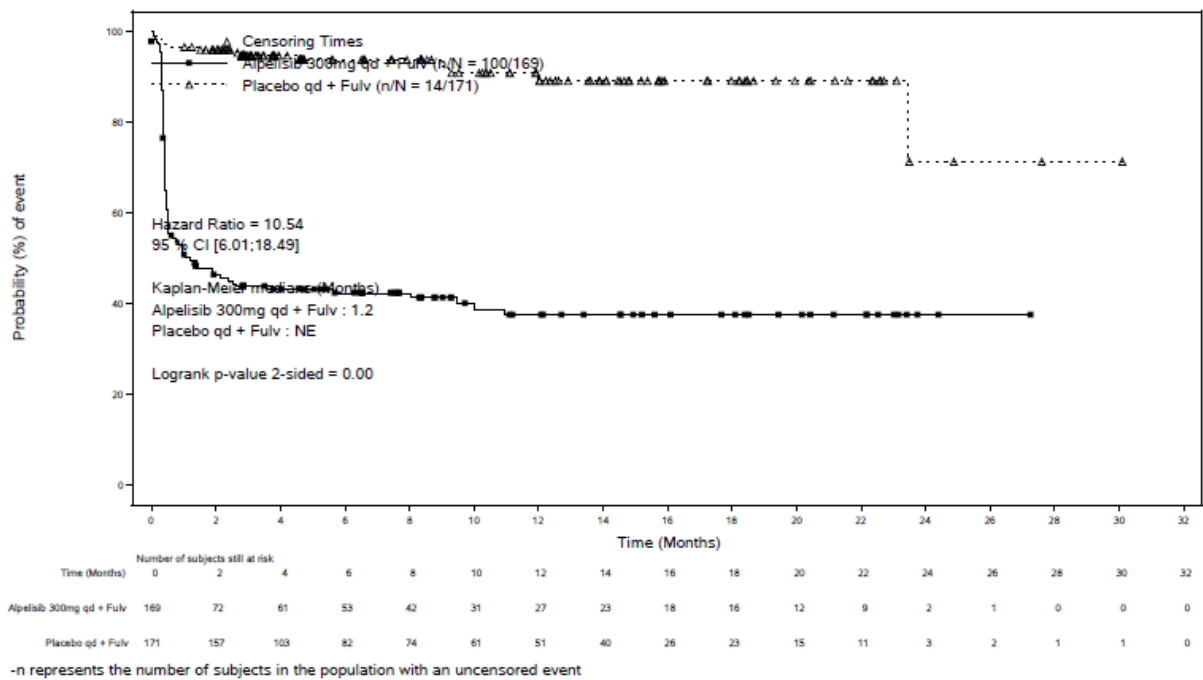


Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Exanthem/Hautausschlag (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

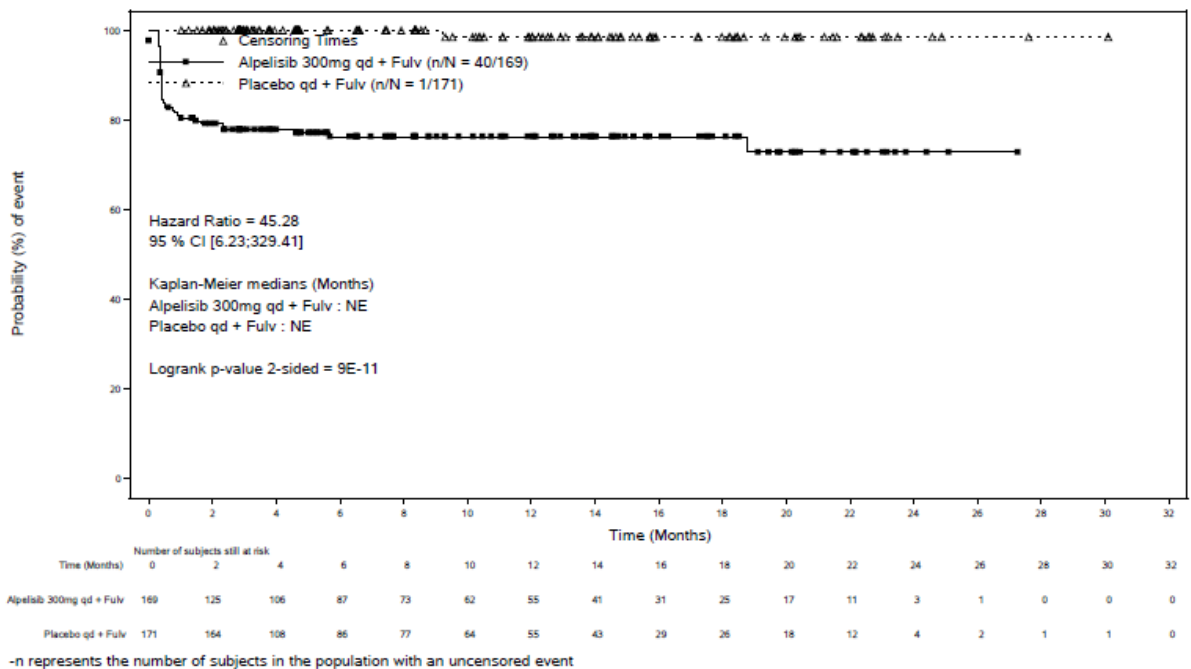


Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Exanthem/Hautausschlag (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

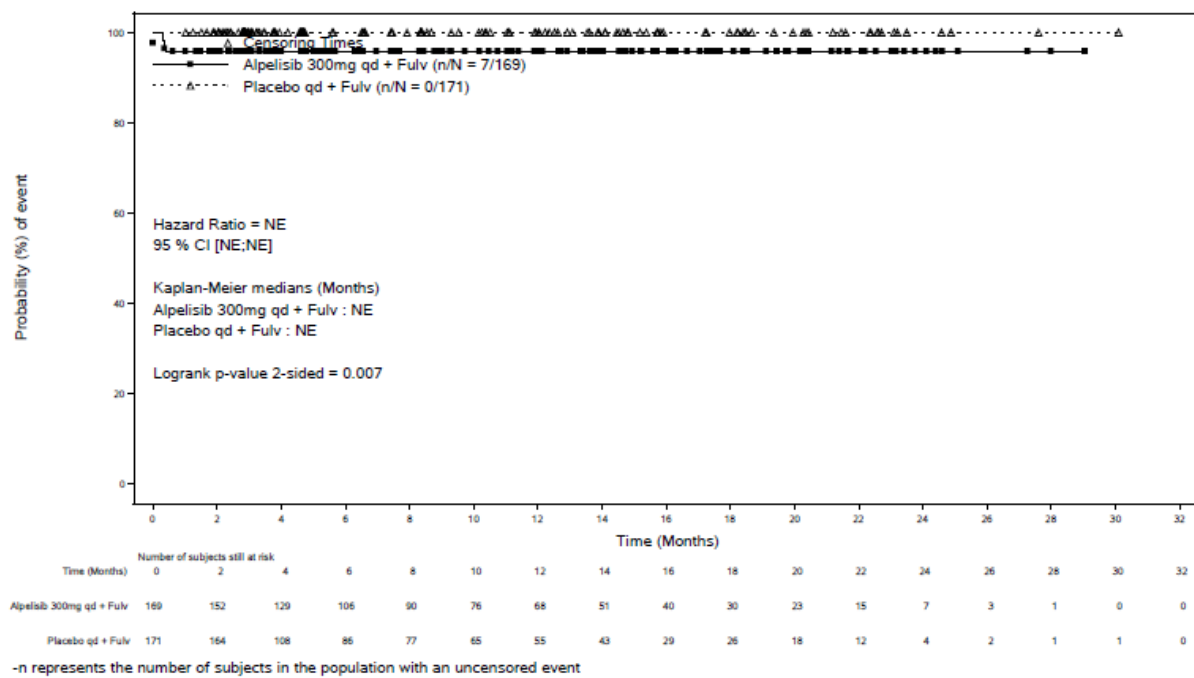


Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Exanthem/Hautausschlag (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

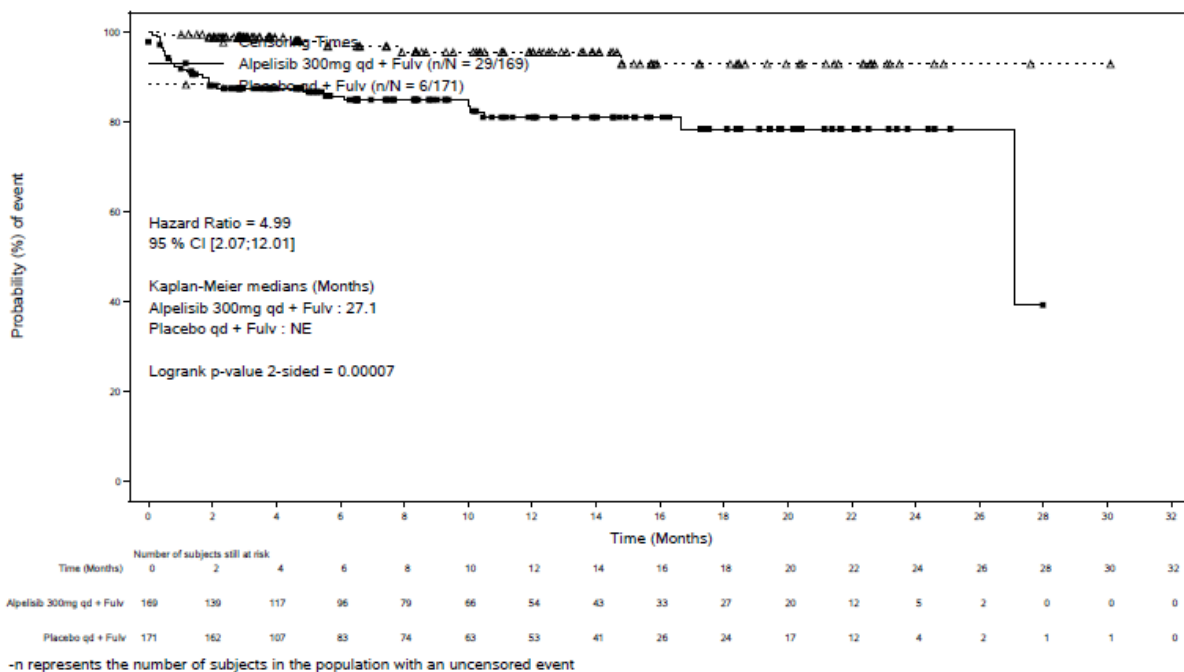


Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

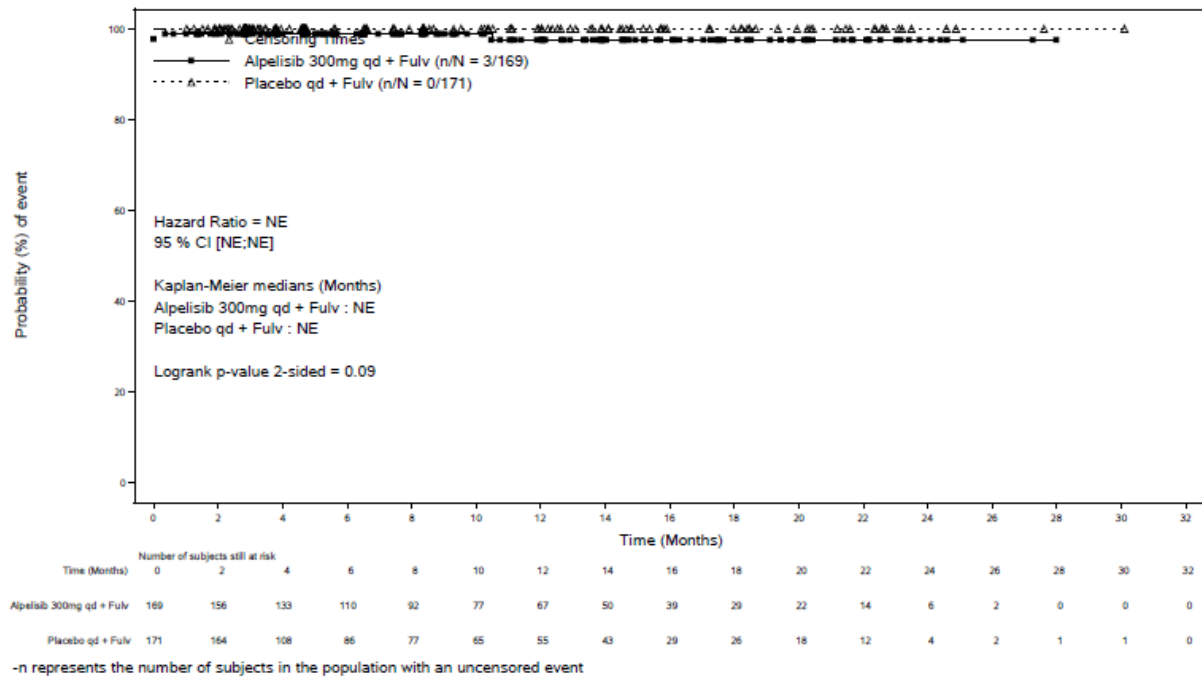


Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

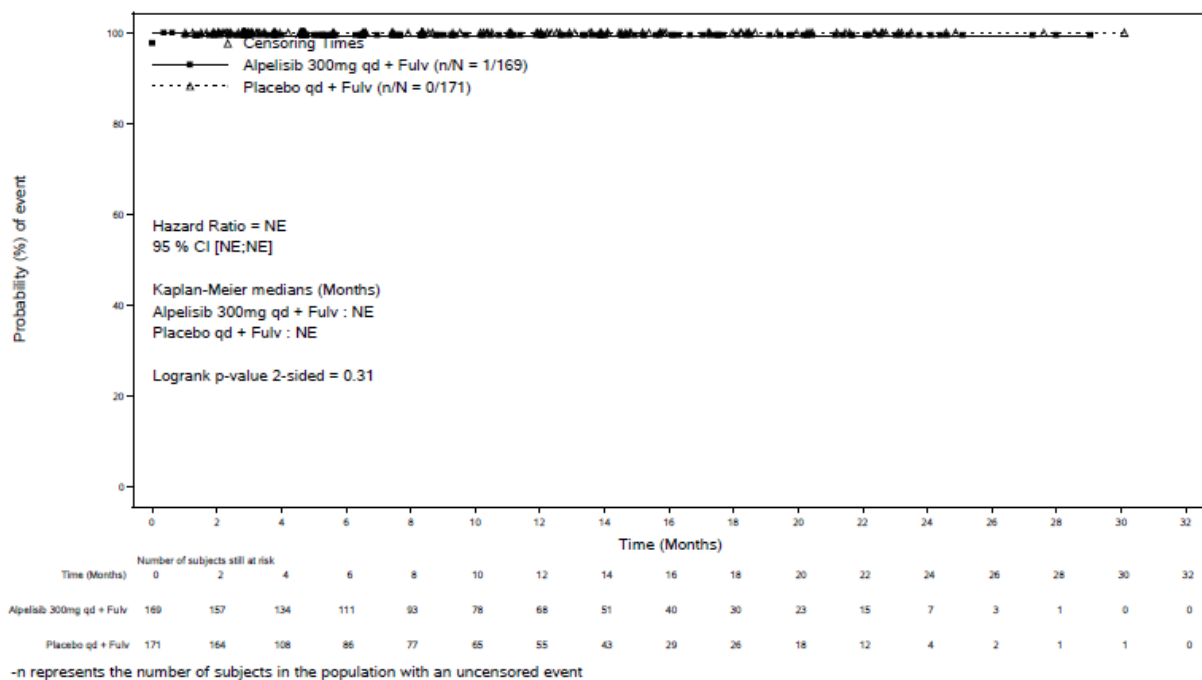


Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

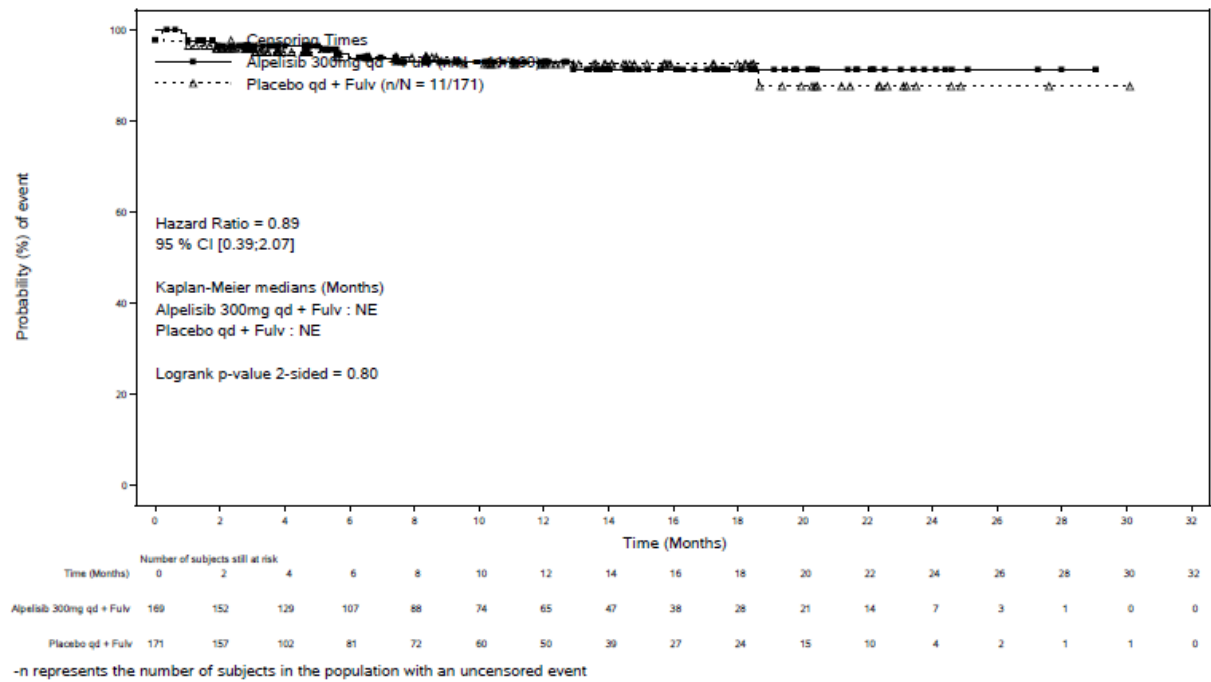


Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Pankreatitis (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

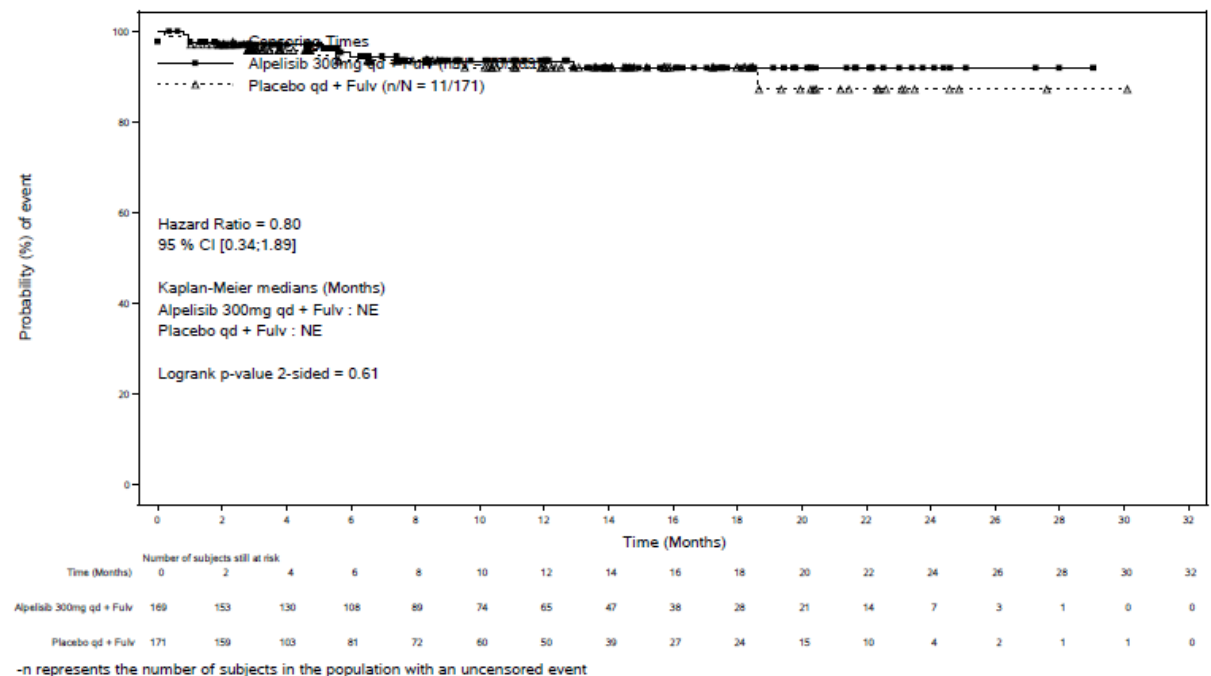


Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Pankreatitis (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

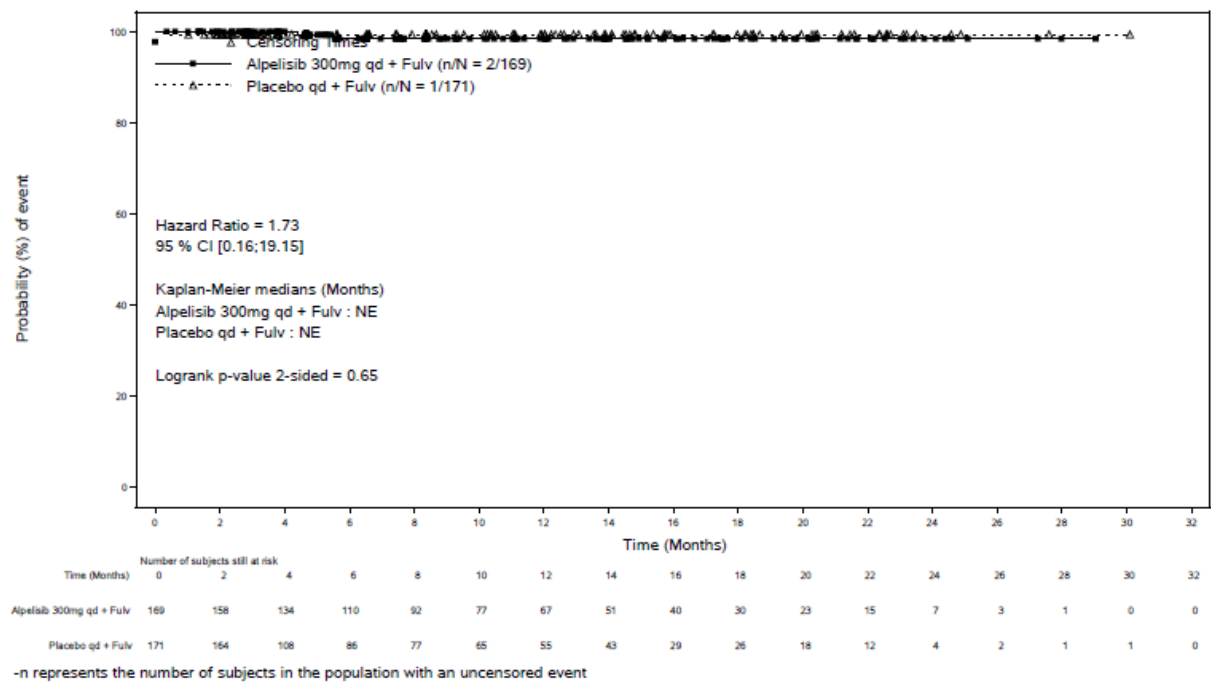


Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Pneumonitis (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

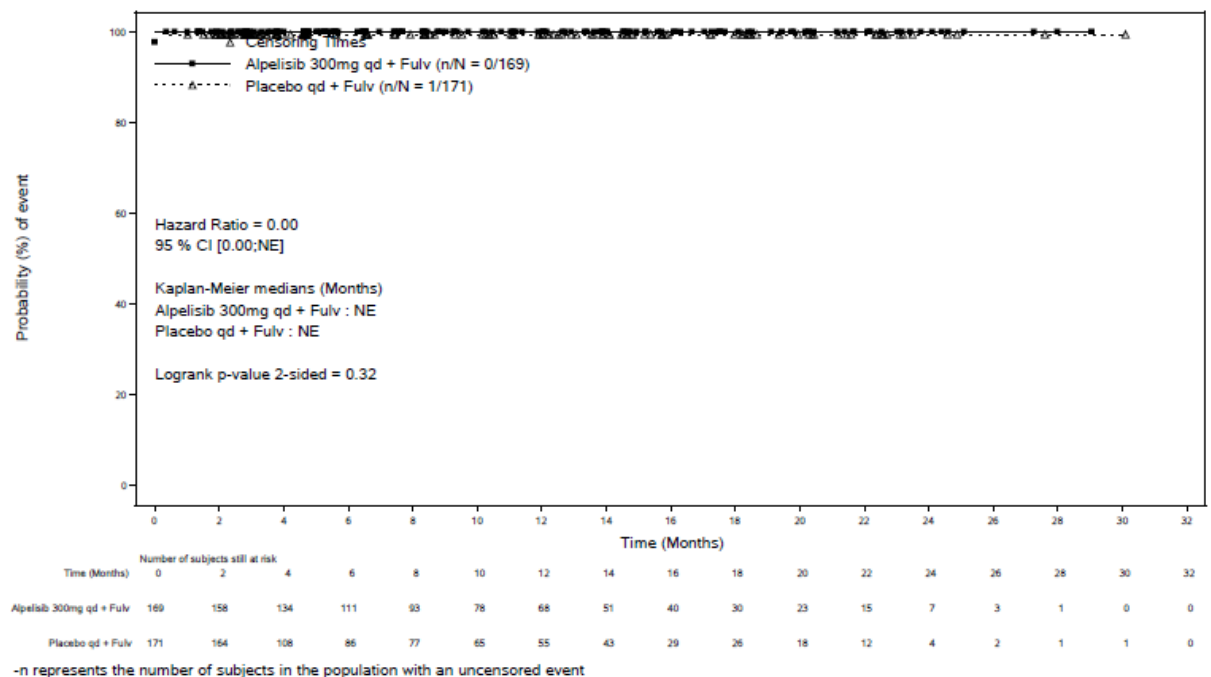


Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Pneumonitis (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

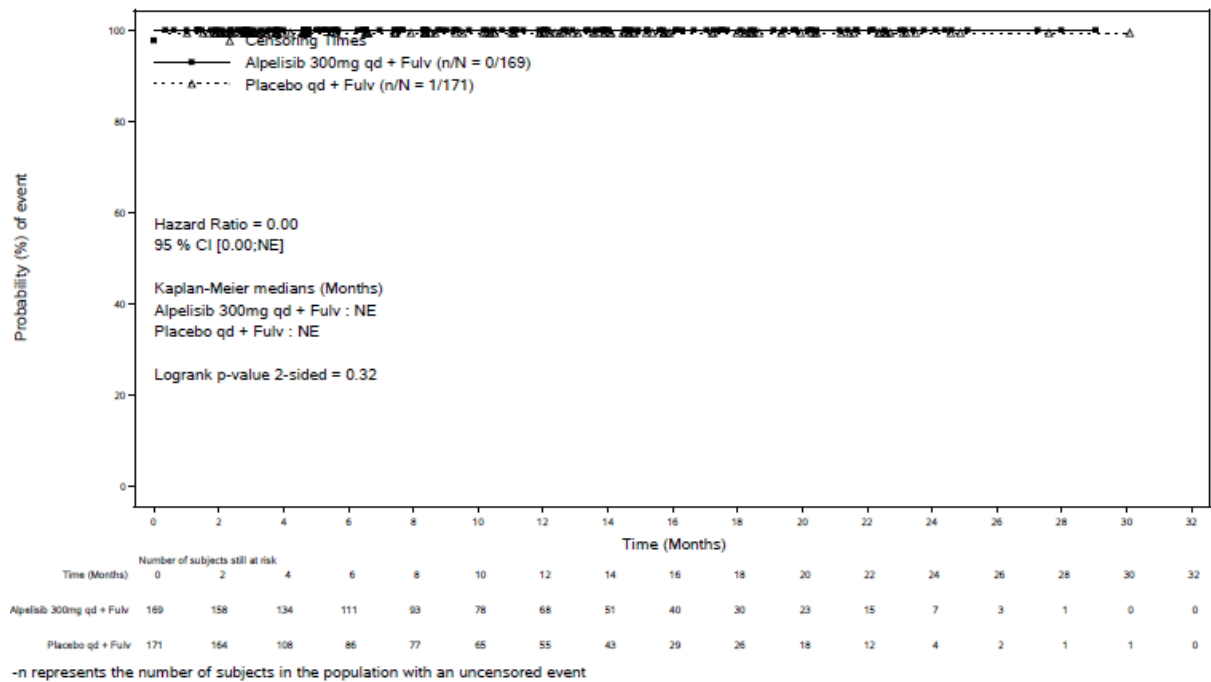


Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Pneumonitis (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

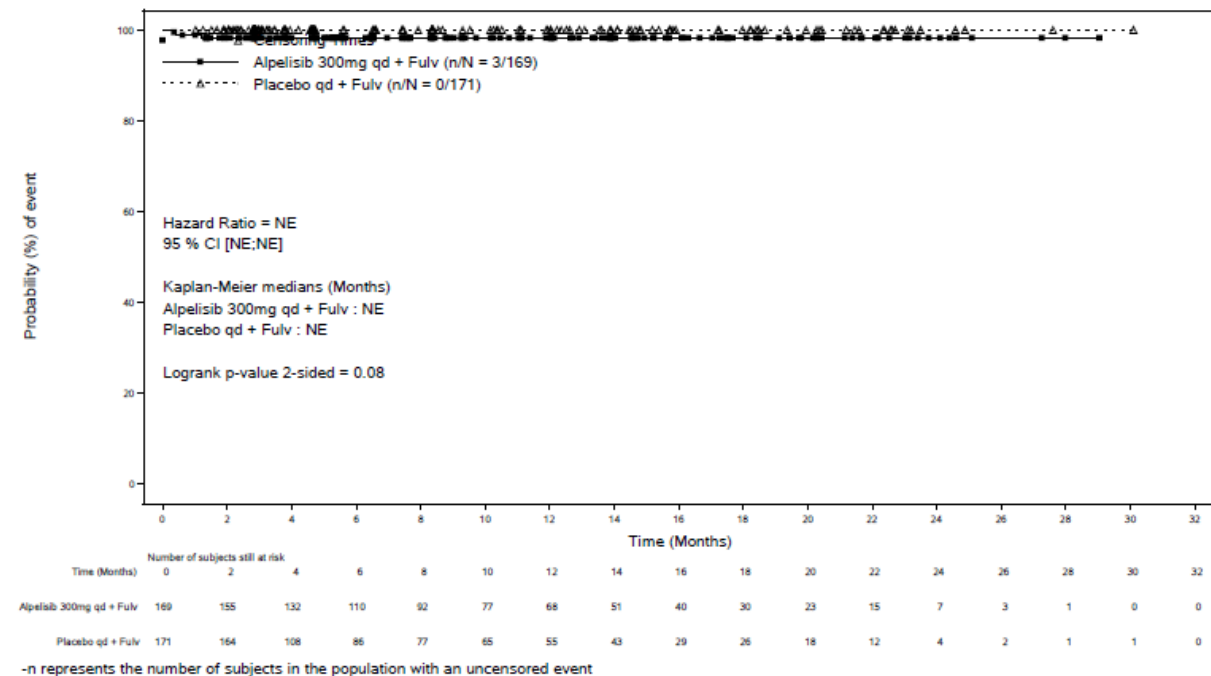


Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere kutane Reaktionen (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

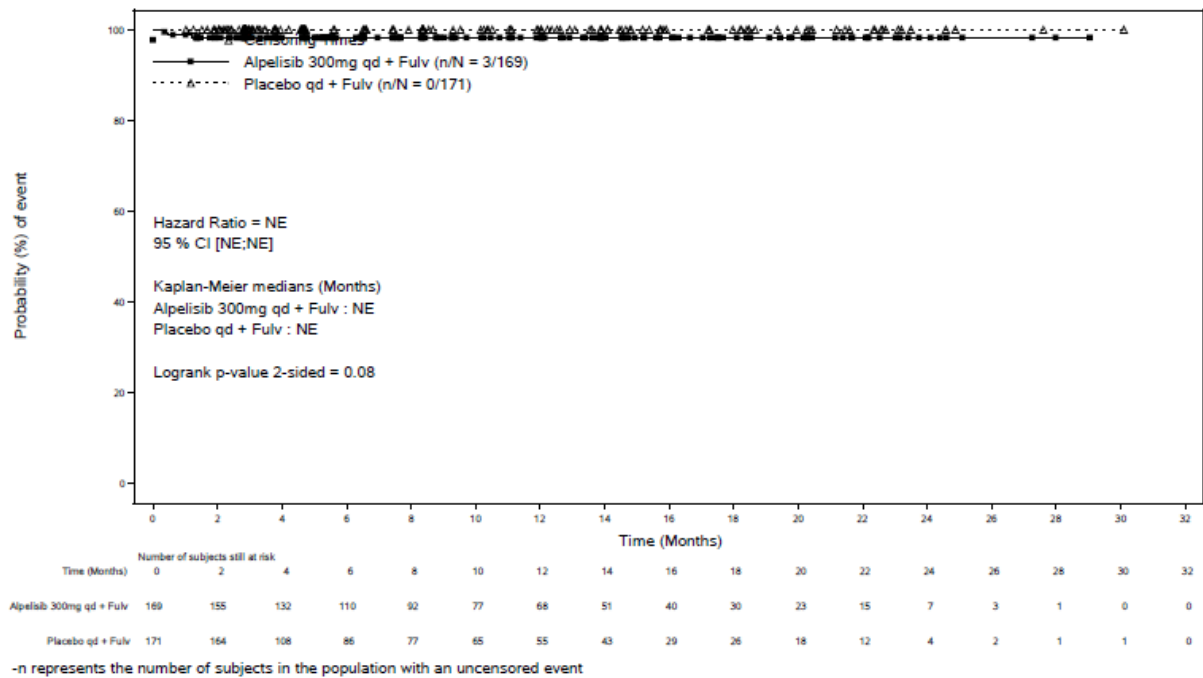


Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere kutane Reaktionen (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

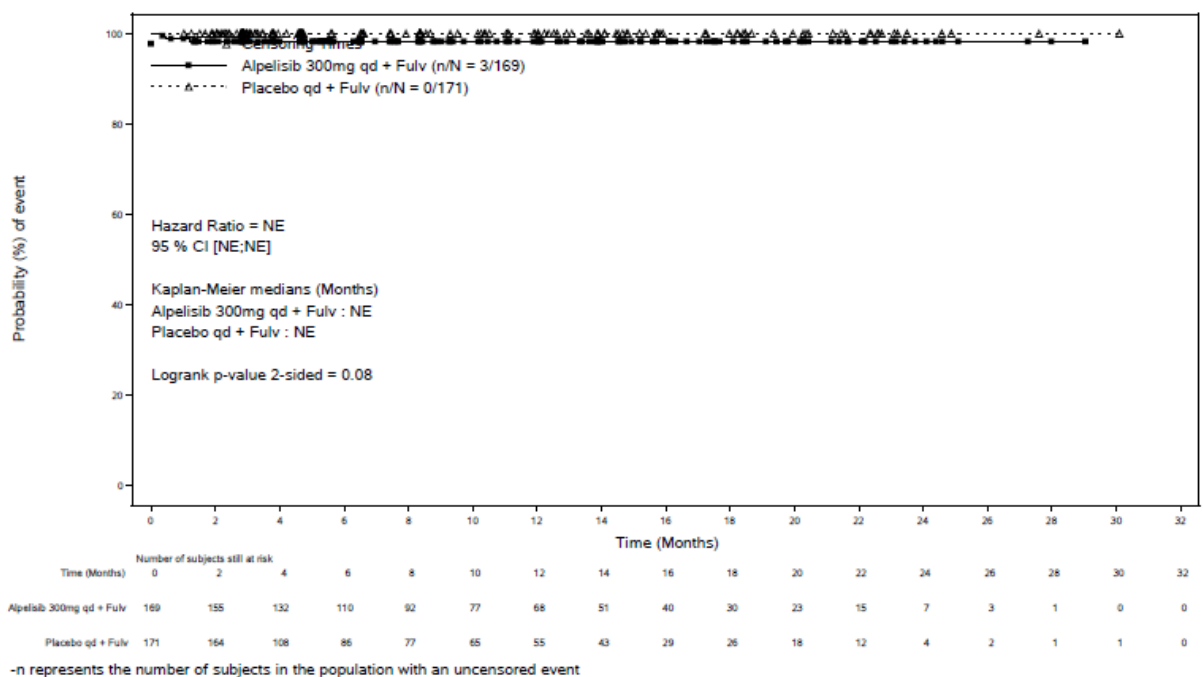


Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere kutane Reaktionen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

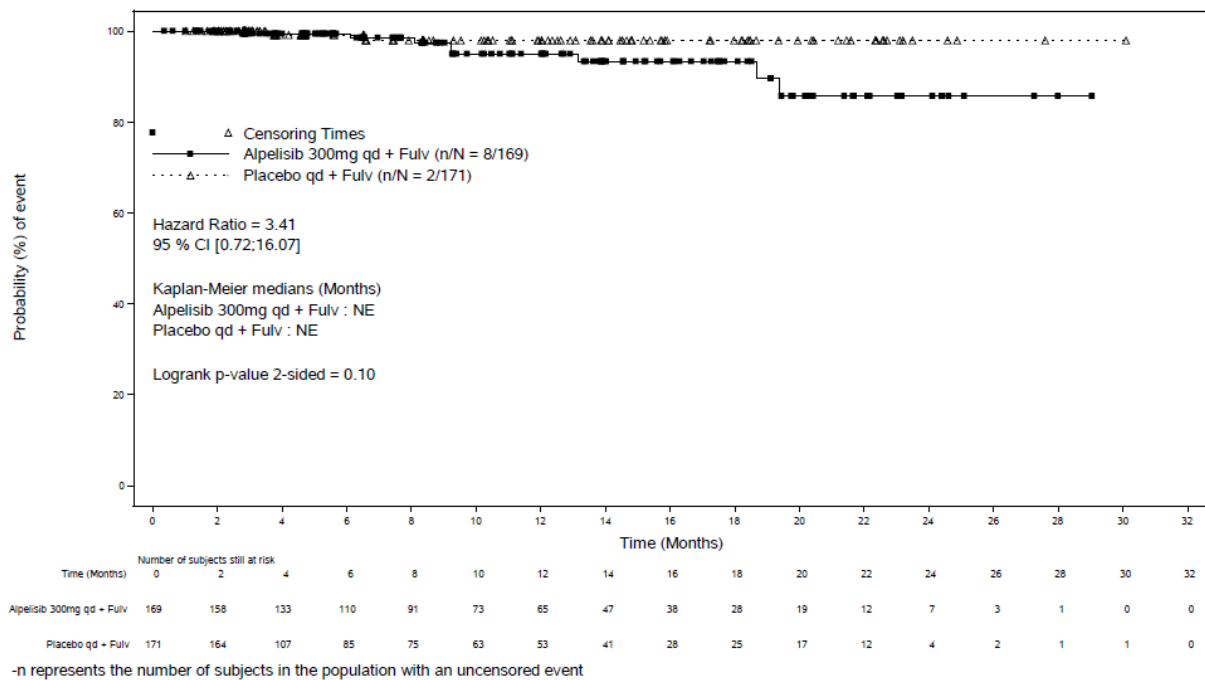


Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Osteonekrose des Kiefers (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

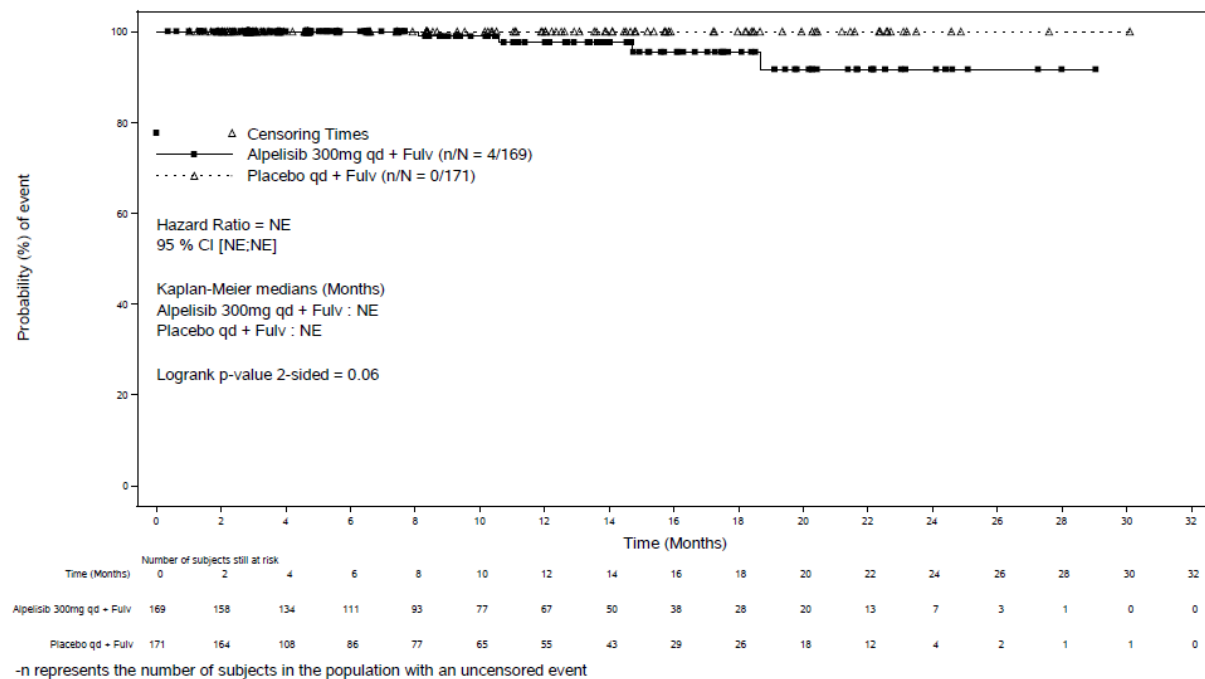


Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Osteonekrose des Kiefers (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

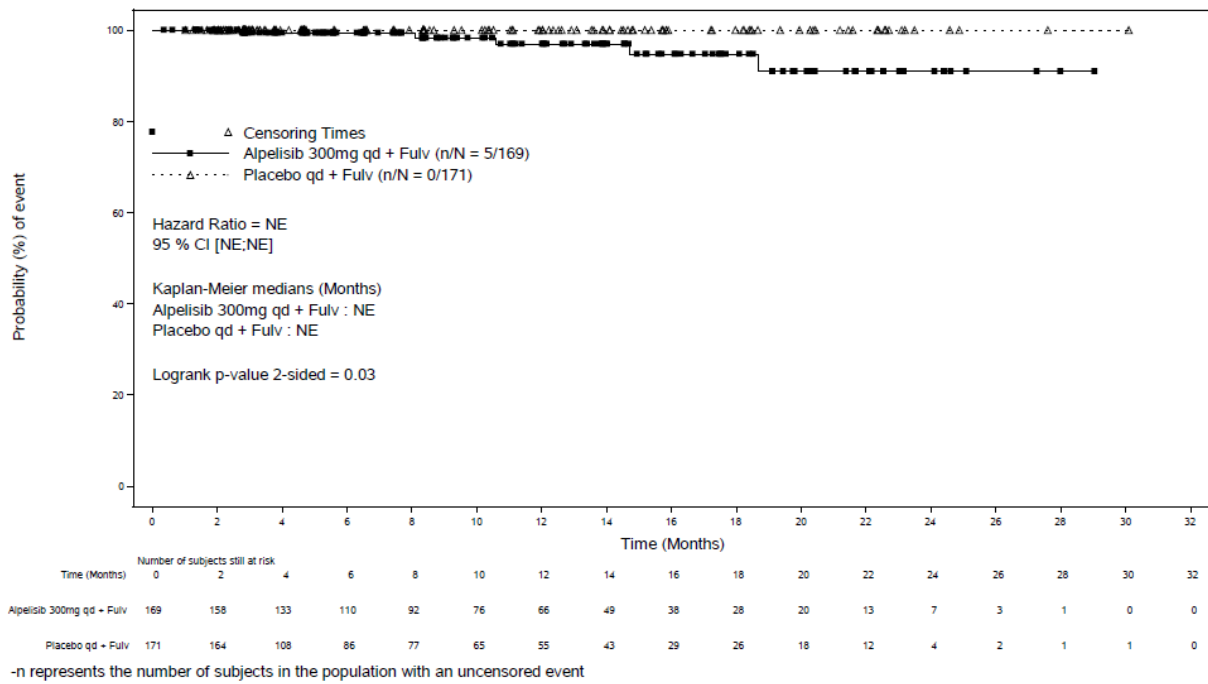


Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Osteonekrose des Kiefers (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 12.06.2018)

4.7.2 Interaktionsterme für Subgruppenanalysen – 1. Datenschnitt

Tabelle 4-19: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen zu Wirksamkeitsendpunkten: Effektmodifikatoren zu Demographie-Parametern (SOLAR-1)

Endpunkt Datenschnitt: 12. Juni 2018	Alter < 65 vs. ≥ 65 Jahre	Alter < 75 vs. ≥ 75 Jahre	Ethnie	Region	Baseline- ECOG-PS	Endokrin- resistent vs. -sensitiv	Endokriner Status und Therapie- linie
Gesamtüberleben (OS)							
1. Datenschnitt	p=0,671	p=0,432	p=0,804	p=0,306	p=0,603	p=0,586	p=0,895
Progressionsfreies Überleben (PFS)							
1. Datenschnitt	p=0,816	p=0,157	p=0,458	p=0,169	p=0,390	p=0,723	p=0,771
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Fatigue							
1. Datenschnitt	p=0,986	p=0,718	p=0,320	p=0,834	p=0,237	p=0,747	p=0,796
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen							
1. Datenschnitt	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=0,995	p=1,000	p=0,999
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Schmerzen							
1. Datenschnitt	p=0,738	p=0,624	p=0,816	p=0,970	p=0,002	p=0,351	p=0,148
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Dyspnoe							
1. Datenschnitt	p=0,726	p=0,991	p=0,988	p=1,000	p=0,991	p=1,000	p=1,000
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit							
1. Datenschnitt	p=0,120	p=0,593	p=0,738	p=0,880	p=0,884	p=0,816	p=0,986
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Appetitverlust							
1. Datenschnitt	p=0,968	p=0,940	p=0,790	p=0,994	p=0,695	p=0,298	p=0,750
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Obstipation							
1. Datenschnitt	p=0,745	p=0,994	p=1,000	p=0,988	p=0,025	p=0,991	p=0,658
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Diarrhoe							
1. Datenschnitt	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Krankheitssymptomatik: BPI-SF: stärkster Schmerz							
1. Datenschnitt	p=0,388	p=0,391	p=0,990	p=0,670	p=0,197	p=0,656	p=0,777
Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Schweregrad-Index							
1. Datenschnitt	p=0,952	p=0,849	p=0,726	p=0,365	p=0,060	p=0,184	p=0,539
Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Interferenz-Index							
1. Datenschnitt	p=0,854	p=0,589	p=0,970	p=0,633	p=0,012	p=0,664	p=0,613
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 7 Punkte-Kriterium							
1. Datenschnitt	p=0,022	p=0,201	p=0,594	p=0,923	p=0,994	p=0,990	p=0,440
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium							
1. Datenschnitt	p=0,014	p=0,142	p=0,588	p=0,837	p=0,802	p=0,894	p=0,421
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand							

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

Endpunkt	Alter	Alter	Ethnie	Region	Baseline- ECOG-PS	Endokrin- resistent vs. -sensitiv	Endokriner Status und Therapie- linie
Datenschnitt:	< 65 vs.	< 75 vs.					
12. Juni 2018	≥ 65 Jahre	≥ 75 Jahre					
1. Datenschnitt	p=0,093	p=0,374	p=0,678	p=0,628	p=0,243	p=0,528	p=0,525
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion							
1. Datenschnitt	p=0,255	p=0,298	p=0,696	p=0,693	p=0,010	p=0,266	p=0,068
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion							
1. Datenschnitt	p=0,702	p=0,777	p=0,829	p=0,259	p<0,001	p=0,835	p=0,417
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion							
1. Datenschnitt	p=0,326	p=0,862	p=0,986	p=0,595	p=0,047	p=1,000	p=0,839
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion							
1. Datenschnitt	p=0,949	p=0,547	p=0,722	p=0,861	p=0,144	p=0,208	p=0,110
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion							
1. Datenschnitt	p=0,273	p=0,360	p=0,934	p=0,442	p=0,070	p=0,763	p=0,566

Tabelle 4-20: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen zu Wirksamkeitsendpunkten: Effektmodifikatoren zur Therapiehistorie (SOLAR-1)

Endpunkt Datenschnitt: 12. Juni 2018	Erste vs. zweite endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium	Vorherige Therapie mit CDK4/6- Inhibitor	Vorherige Chemo- therapie	Vorherige Therapie mit Tamoxifen
Gesamtüberleben (OS)				
1. Datenschnitt	p=0,516	p=0,245	p=0,332	p=0,805
Progressionsfreies Überleben (PFS)				
1. Datenschnitt	p=0,557	p=0,281	p=0,132	p=0,306
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Fatigue				
1. Datenschnitt	p=0,762	p=0,449	p=0,533	p=0,415
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen				
1. Datenschnitt	p=0,971	p=1,000	p=1,000	p=0,996
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Schmerzen				
1. Datenschnitt	p=0,571	p=0,287	p=0,980	p=0,069
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Dyspnoe				
1. Datenschnitt	p=0,991	p=0,994	p=0,968	p=0,994
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit				
1. Datenschnitt	p=0,787	p=0,655	p=0,821	p=0,677
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Appetitverlust				
1. Datenschnitt	p=0,308	p=0,991	p=0,951	p=0,902
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Obstipation				
1. Datenschnitt	p=0,131	p=0,991	p=0,357	p=0,752
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Diarrhoe				
1. Datenschnitt	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Krankheitssymptomatik: BPI-SF: stärkster Schmerz				
1. Datenschnitt	p=0,491	p=0,119	p=0,747	p=0,360
Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Schweregrad-Index				
1. Datenschnitt	p=0,539	p=0,724	p=0,956	p=0,819
Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Interferenz-Index				
1. Datenschnitt	p=0,556	p=0,247	p=0,873	p=0,925
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 7 Punkte-Kriterium				
1. Datenschnitt	p=0,701	p=0,351	p=0,111	p=0,019
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium				
1. Datenschnitt	p=0,643	p=0,239	p=0,084	p=0,014
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand				
1. Datenschnitt	p=0,629	p=0,419	p=0,626	p=0,916

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

Endpunkt Datenschnitt: 12. Juni 2018	Erste vs. zweite endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium	Vorherige Therapie mit CDK4/6- Inhibitor	Vorherige Chemo- therapie	Vorherige Therapie mit Tamoxifen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion				
1. Datenschnitt	p=0,840	p=0,984	p=0,205	p=0,010
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion				
1. Datenschnitt	p=0,456	p=0,243	p=0,378	p=0,072
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion				
1. Datenschnitt	p=0,964	p=0,710	p=0,398	p=0,371
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion				
1. Datenschnitt	p=0,408	p=0,079	p=0,507	p=0,886
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion				
1. Datenschnitt	p=0,311	p=0,211	p=0,320	p=0,707

Tabelle 4-21: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen zu Wirksamkeitsendpunkten: Effektmodifikatoren zu Metastasen (SOLAR-1)

Endpunkt Datenschnitt: 12. Juni 2018	Anzahl Metastasen- Lokalisationen < 3 vs. ≥ 3	Viszerale Erkrankung	Art der Metastasen Lunge und/oder Leber	Art der Metastasen Lunge	Art der Metastasen Leber	Art der Metastasen nur Knochen
Gesamtüberleben (OS)						
1. Datenschnitt	p=0,605	p=0,677	p=0,137	p=0,555	p=0,951	p=0,995
Progressionsfreies Überleben (PFS)						
1. Datenschnitt	p=0,292	p=0,970	p=0,755	p=0,819	p=0,485	p=0,931
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Fatigue						
1. Datenschnitt	p=0,383	p=0,034	p=0,018	p=0,019	p=0,259	p=0,131
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen						
1. Datenschnitt	p=0,945	p=0,994	p=0,994	p=0,841	p=0,996	p=0,996
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Schmerzen						
1. Datenschnitt	p=0,451	p=0,476	p=0,189	p=0,282	p=0,331	p=0,208
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Dyspnoe						
1. Datenschnitt	p=0,993	p=0,554	p=0,759	p=0,207	p=0,547	p=0,993
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit						
1. Datenschnitt	p=0,947	p=0,200	p=0,275	p=0,332	p=0,911	p=0,780
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Appetitverlust						
1. Datenschnitt	p=0,793	p=0,308	p=0,370	p=0,015	p=0,764	p=0,221
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Obstipation						
1. Datenschnitt	p=0,533	p=0,954	p=0,965	p=0,509	p=0,641	p=0,937
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Diarrhoe						
1. Datenschnitt	p=0,999	p=1,000	p=1,000	p=0,999	p=1,000	p=1,000
Krankheitssymptomatik: BPI-SF: stärkster Schmerz						
1. Datenschnitt	p=0,608	p=0,808	p=0,346	p=0,552	p=0,405	p=0,841
Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Schweregrad-Index						
1. Datenschnitt	p=0,229	p=0,336	p=0,120	p=0,421	p=0,095	p=0,363
Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Interferenz-Index						
1. Datenschnitt	p=0,832	p=0,805	p=0,507	p=0,950	p=0,212	p=0,331
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 7 Punkte-Kriterium						
1. Datenschnitt	p=0,723	p=0,890	p=0,355	p=0,195	p=0,926	p=0,415
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium						
1. Datenschnitt	p=0,984	p=0,775	p=0,258	p=0,151	p=0,942	p=0,254

Endpunkt	Anzahl	Viszerale	Art der	Art der	Art der	Art der
Datenschnitt:	Metastasen-	Erkrankung	Metastasen	Metastasen	Metastasen	Metastasen nur
12. Juni 2018	Lokalisationen		Lunge	Lunge	Leber	Knochen
	< 3 vs. ≥ 3		und/oder			
			Leber			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand						
1. Datenschnitt	p=0,973	p=0,673	p=0,905	p=0,394	p=0,228	p=0,532
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion						
1. Datenschnitt	p=0,208	p=0,167	p=0,105	p=0,469	p=0,158	p=0,474
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion						
1. Datenschnitt	p=0,315	p=0,511	p=0,326	p=0,125	p=0,851	p=0,143
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion						
1. Datenschnitt	p=0,992	p=0,265	p=0,269	p=0,050	p=0,974	p=0,614
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion						
1. Datenschnitt	p=0,647	p=0,427	p=0,702	p=0,109	p=0,916	p=0,552
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion						
1. Datenschnitt	p=0,621	p=0,663	p=0,615	p=0,214	p=0,102	p=0,956

Tabelle 4-22: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen zu Wirksamkeitsendpunkten: Effektmodifikatoren zu Erkrankungs-Charakteristika bzgl. Hormonrezeptorstatus, PIK3CA-Mutation und Verlust der PTEN-Expression (SOLAR-1)

Endpunkt Datenschnitt: 12. Juni 2018	Progesteron- rezeptor positiv ja vs. nein	Beide Hormon- rezeptoren positiv ja vs. nein	PIK3CA- Mutation E542K vs. E545X vs. H1047X	PIK3CA- Mutation nach Lokalisation Exon 9 vs. Exon 20	Verlust der PTEN- Expression
Gesamtüberleben (OS)					
1. Datenschnitt	p=0,928	p=0,969	p=0,992	p=0,942	p=0,977
Progressionsfreies Überleben (PFS)					
1. Datenschnitt	p=0,976	p=0,978	p=0,775	p=0,997	p=0,086
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Fatigue					
1. Datenschnitt	p=0,311	p=0,326	p=0,848	p=0,636	p=0,919
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen					
1. Datenschnitt	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=0,981	p=1,000
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Schmerzen					
1. Datenschnitt	p=0,218	p=0,233	p=0,998	p=0,926	p=0,135
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Dyspnoe					
1. Datenschnitt	p=0,994	p=0,994	p=1,000	p=0,988	p=1,000
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit					
1. Datenschnitt	p=0,534	p=0,550	p=0,968	p=0,716	p=0,990
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Appetitverlust					
1. Datenschnitt	p=0,067	p=0,064	p=0,969	p=0,581	p=1,000
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Obstipation					
1. Datenschnitt	p=0,651	p=0,635	p=1,000	p=0,645	p=0,380
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Diarrhoe					
1. Datenschnitt	p=0,999	p=0,999	p=1,000	p=1,000	p=0,999
Krankheitssymptomatik: BPI-SF: stärkster Schmerz					
1. Datenschnitt	p=0,974	p=0,856	p=0,240	p=0,224	p=0,738
Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Schweregrad-Index					
1. Datenschnitt	p=0,960	p=0,874	p=0,821	p=0,558	p=0,898
Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Interferenz-Index					
1. Datenschnitt	p=0,468	p=0,441	p=0,561	p=0,515	p=0,284
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 7 Punkte-Kriterium					
1. Datenschnitt	p=0,370	p=0,389	p=0,274	p=0,755	p=0,233
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium					
1. Datenschnitt	p=0,274	p=0,253	p=0,537	p=0,297	p=0,247

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

Endpunkt Datenschnitt: 12. Juni 2018	Progesteron- rezeptor positiv ja vs. nein	Beide Hormon- rezeptoren positiv ja vs. nein	PIK3CA- Mutation E542K vs. E545X vs. H1047X	PIK3CA- Mutation nach Lokalisation Exon 9 vs. Exon 20	Verlust der PTEN- Expression
2. Datenschnitt	p=0,946	p=0,979	p=0,570	p=0,540	p=0,398
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand					
1. Datenschnitt	p=0,578	p=0,585	p=0,417	p=0,214	p=0,114
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion					
1. Datenschnitt	p=0,408	p=0,383	p=0,139	p=0,229	p=0,982
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion					
1. Datenschnitt	p=0,677	p=0,713	p=0,049	p=0,021	p=0,055
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion					
1. Datenschnitt	p=0,273	p=0,250	p=0,600	p=0,347	p=0,956
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion					
1. Datenschnitt	p=0,212	p=0,195	p=0,945	p=0,788	p=0,910
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion					
1. Datenschnitt	p=0,315	p=0,295	p=0,343	p=0,720	p=0,365

Tabelle 4-23: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von Verträglichkeitsendpunkten (UE nach SOC/PT nur bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation): Effektmodifikatoren zu Demographie-Parametern (SOLAR-1)

Endpunkt	Alter	Alter	Ethnie	Region	Baseline- ECOG-PS	Endokrin- resistent vs. -sensitiv	Endokriner Status und Therapie- linie
Datenschnitt: 12. Juni 2018	< 65 vs. ≥ 65 Jahre	< 75 vs. ≥ 75 Jahre					
Unerwünschte Ereignisse (UE)							
1. Datenschnitt	p=0,768	p=0,759	p=0,298	p=0,055	p=0,611	p=0,269	p=0,678
Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4							
1. Datenschnitt	p=0,566	p=0,085	p=0,354	p=0,399	p=0,282	p=0,193	p=0,382
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse							
1. Datenschnitt	p=0,502	p=0,121	p=0,494	p=0,615	p=0,858	p=0,810	p=0,684
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten							
1. Datenschnitt	p=0,334	p=0,621	p=0,926	p=0,913	p=0,263	p=0,790	p=0,781
UE: SOC Erkrankungen des Nervensystems							
1. Datenschnitt	p=0,291	p=0,689	p=0,024	p=0,127	p=0,677	p=0,481	p=0,501
UE: SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes							
1. Datenschnitt	p=0,079	p=0,152	p=0,489	p=0,308	p=0,555	p=0,890	p=0,734
UE: SOC Augenerkrankungen							
1. Datenschnitt	p=0,101	p=0,989	p=0,996	p=0,613	p=0,105	p=0,850	p=0,601
UE: SOC Gastrointestinale Erkrankungen							
1. Datenschnitt	p=0,360	p=0,049	p=0,045	p=0,282	p=0,081	p=0,185	p=0,672
UE: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
1. Datenschnitt	p=0,836	p=0,688	p=0,227	p=0,064	p=0,038	p=0,355	p=0,670
UE: SOC Untersuchungen							
1. Datenschnitt	p=0,415	p=0,530	p=0,864	p=0,881	p=0,922	p=0,086	p=0,860
UE: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
1. Datenschnitt	p=0,389	p=0,046	p=0,068	p=0,002	p=0,509	p=0,342	p=0,479
UE: PT Trockene Haut							
1. Datenschnitt	p=0,673	p=0,377	p=0,923	p=0,908	p=0,381	p=1,000	p=0,877
UE: PT Geschmackssinnstörung							
1. Datenschnitt	p=0,392	p=0,987	p=0,726	p=0,783	p=0,735	p=0,446	p=0,965
UE: PT Dyspepsie/Verdauungsstörungen							
1. Datenschnitt	p=0,567	p=0,991	p=0,866	p=0,415	p=0,380	p=1,000	p=0,491
UE: PT Fatigue							
1. Datenschnitt	p=0,230	p=0,118	p=0,994	p=0,848	p=0,402	p=0,246	p=0,418
UE: PT Hyperglykämie							

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

Endpunkt	Alter	Alter	Ethnie	Region	Baseline- ECOG-PS	Endokrin- resistent vs. -sensitiv	Endokriner Status und Therapie- linie
Datenschnitt: 12. Juni 2018	< 65 vs. ≥ 65 Jahre	< 75 vs. ≥ 75 Jahre					
1. Datenschnitt	p=0,560	p=0,281	p=0,822	p=0,031	p=0,882	p=0,647	p=0,999
UE: PT Hypokalämie							
1. Datenschnitt	p=0,969	p=0,990	p=0,751	p=0,906	p=0,155	p=0,508	p=0,992
UE: PT Insomnie/Schlaflosigkeit							
1. Datenschnitt	p=0,517	p=1,000	p=1,000	p=0,981	p=0,322	p=0,931	p=1,000
UE: PT Schleimhautentzündung							
1. Datenschnitt	p=0,524	p=0,988	p=0,912	p=0,733	p=0,560	p=1,000	p=0,900
UE: PT Alopezie							
1. Datenschnitt	p=0,848	p=0,987	p=0,972	p=0,996	p=0,737	p=0,905	p=0,983
UE: PT Übelkeit							
1. Datenschnitt	p=0,606	p=0,158	p=0,131	p=0,055	p=0,453	p=0,027	p=0,794
UE: PT Periphere Ödeme							
1. Datenschnitt	p=0,310	p=0,670	p=0,977	p=0,944	p=0,532	p=0,978	p=0,664
UE: PT Juckreiz							
1. Datenschnitt	p=0,094	p=0,991	p=0,675	p=0,310	p=0,793	p=0,160	p=0,851
UE: PT Exanthem/Hautausschlag							
1. Datenschnitt	p=0,764	p=0,382	p=0,399	p=0,163	p=0,792	p=0,809	p=0,714
UE: PT Makulopapulöser Hautausschlag							
1. Datenschnitt	p=0,933	p=0,989	p=1,000	p=0,783	p=0,989	p=1,000	p=1,000
UE: PT Stomatitis							
1. Datenschnitt	p=0,708	p=0,107	p=0,396	p=0,763	p=0,896	p=0,350	p=0,495
UE: PT Erbrechen							
1. Datenschnitt	p=0,168	p=0,645	p=0,617	p=0,116	p=0,565	p=0,160	p=0,528
UE: PT Gewichtsabnahme							
1. Datenschnitt	p=0,985	p=0,987	p=1,000	p=1,000	p=0,986	p=1,000	p=1,000
UE: PT Serumkreatinin erhöht							
1. Datenschnitt	p=0,991	p=0,993	p=1,000	p=1,000	p=0,991	p=1,000	p=1,000
UE: PT Appetitabnahme							
1. Datenschnitt	p=0,873	p=0,987	p=0,834	p=0,580	p=0,049	p=0,039	p=0,706
UE: PT Diarrhoe							
1. Datenschnitt	p=0,054	p=0,168	p=0,750	p=0,777	p=0,862	p=0,959	p=0,827
UE: PT Mundtrockenheit							
1. Datenschnitt	p=0,991	p=0,992	p=0,998	p=0,463	p=0,303	p=0,198	p=0,985

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

Endpunkt	Alter	Alter	Ethnie	Region	Baseline- ECOG-PS	Endokrin- resistent vs. -sensitiv	Endokriner Status und Therapie- linie
Datenschnitt: 12. Juni 2018	< 65 vs. ≥ 65 Jahre	< 75 vs. ≥ 75 Jahre					
UE: PT Aphthöse Ulzeration							
1. Datenschnitt	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	0,994	p=1,000	p=1,000
UE: PT Lymphödem							
1. Datenschnitt	p=0,649	p=0,992	p=1,000	p=1,000	p=0,590	p=1,000	p=1,000

Tabelle 4-24: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von Verträglichkeitsendpunkten (UE nach SOC/PT nur bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation): Effektmodifikatoren zur Therapiehistorie (SOLAR-1)

Endpunkt Datenschnitt: 12. Juni 2018	Erste vs. zweite endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium	Vorherige Therapie mit CDK4/6- Inhibitor	Vorherige Chemo- therapie	Vorherige Therapie mit Tamoxifen
Unerwünschte Ereignisse (UE)				
1. Datenschnitt	p=0,387	p=0,177	p=0,650	p=0,723
Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4				
1. Datenschnitt	p=0,372	p=0,444	p=0,317	p=0,999
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
1. Datenschnitt	p=0,598	p=0,630	p=0,876	p=0,452
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten				
1. Datenschnitt	p=0,718	p=0,987	p=0,853	p=0,683
UE: SOC Erkrankungen des Nervensystems				
1. Datenschnitt	p=0,291	p=0,520	p=0,586	p=0,482
UE: SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
1. Datenschnitt	p=0,819	p=0,370	p=0,473	p=0,123
UE: SOC Augenerkrankungen				
1. Datenschnitt	p=0,937	p=0,286	p=0,758	p=0,299
UE: SOC Gastrointestinale Erkrankungen				
1. Datenschnitt	p=0,534	p=0,595	p=0,678	p=0,755
UE: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
1. Datenschnitt	p=0,670	p=0,373	p=0,852	p=0,517
UE: SOC Untersuchungen				
1. Datenschnitt	p=0,859	p=0,707	p=0,639	p=0,330
UE: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
1. Datenschnitt	p=0,801	p=0,166	p=0,274	p=0,028
UE: PT Trockene Haut				
1. Datenschnitt	p=0,974	p=0,988	p=0,426	p=0,668
UE: PT Geschmackssinnstörung				
1. Datenschnitt	p=0,996	p=0,226	p=0,563	p=0,793
UE: PT Dyspepsie/Verdauungsstörungen				
1. Datenschnitt	p=0,122	p=0,315	p=0,585	p=0,322
UE: PT Fatigue				
1. Datenschnitt	p=0,733	p=0,716	p=0,278	p=0,311
UE: PT Hyperglykämie				

Endpunkt Datenschnitt: 12. Juni 2018	Erste vs. zweite endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium	Vorherige Therapie mit CDK4/6- Inhibitor	Vorherige Chemo- therapie	Vorherige Therapie mit Tamoxifen
1. Datenschnitt	p=0,460	p=0,712	p=0,103	p=0,239
UE: PT Hypokalämie				
1. Datenschnitt	p=0,860	p=0,990	p=0,158	p=0,193
UE: PT Insomnie/Schlaflosigkeit				
1. Datenschnitt	p=0,992	p=0,992	p=0,479	p=0,566
UE: PT Schleimhautentzündung				
1. Datenschnitt	p=0,573	p=0,989	p=0,981	p=0,711
UE: PT Alopezie				
1. Datenschnitt	p=0,282	p=0,990	p=0,911	p=0,272
UE: PT Übelkeit				
1. Datenschnitt	p=0,424	p=0,705	p=0,666	p=0,875
UE: PT Periphere Ödeme				
1. Datenschnitt	p=0,115	p=1,000	p=0,643	p=0,307
UE: PT Juckreiz				
1. Datenschnitt	p=0,426	p=0,050	p=0,990	p=0,275
UE: PT Exanthem/Hautausschlag				
1. Datenschnitt	p=0,542	p=0,018	p=0,984	p=0,209
UE: PT Makulopapulöser Hautausschlag				
1. Datenschnitt	p=0,992	p=0,992	p=0,768	p=0,432
UE: PT Stomatitis				
1. Datenschnitt	p=0,907	p=0,494	p=0,574	p=0,847
UE: PT Erbrechen				
1. Datenschnitt	p=0,349	p=0,770	p=0,133	p=0,137
UE: PT Gewichtsabnahme				
1. Datenschnitt	p=0,985	p=0,990	p=1,000	p=0,988
UE: PT Serumkreatinin erhöht				
1. Datenschnitt	p=0,993	p=0,999	p=1,000	p=0,992
UE: PT Appetitabnahme				
1. Datenschnitt	p=0,233	p=0,433	p=0,839	p=0,659
UE: PT Diarrhoe				
1. Datenschnitt	p=0,984	p=0,899	p=0,529	p=0,515
UE: PT Mundtrockenheit				
1. Datenschnitt	p=0,957	p=0,989	p=0,918	p=0,697
UE: PT Aphthöse Ulzeration				

Endpunkt Datenschnitt: 12. Juni 2018	Erste vs. zweite endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium	Vorherige Therapie mit CDK4/6- Inhibitor	Vorherige Chemo- therapie	Vorherige Therapie mit Tamoxifen
1. Datenschnitt	p=0,993	p=0,994	p=1,000	p=0,994
UE: PT Lymphödem				
1. Datenschnitt	p=0,802	p=0,992	p=0,992	p=0,992

Tabelle 4-25: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von Verträglichkeitsendpunkten (UE nach SOC/PT nur bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation): Effektmodifikatoren zu Metastasen (SOLAR-1)

Endpunkt Datenschnitt: 12. Juni 2018	Anzahl Metastasen- Lokalisationen < 3 vs. ≥ 3	Viszerale Erkrankung	Art der Metastasen Lunge und/ oder Leber	Art der Metastasen Lunge	Art der Metastasen Leber	Art der Metastasen nur Knochen
Unerwünschte Ereignisse (UE)						
1. Datenschnitt	p=0,091	p=0,119	p=0,272	p=0,116	p=0,539	p=0,008
Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4						
1. Datenschnitt	p=0,082	p=0,527	p=0,647	p=0,514	p=0,973	p=0,739
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
1. Datenschnitt	p=0,370	p=0,891	p=0,713	p=0,443	p=0,991	p=0,907
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten						
1. Datenschnitt	p=0,414	p=0,254	p=0,365	p=0,144	p=0,695	p=0,754
UE: SOC Erkrankungen des Nervensystems						
1. Datenschnitt	p=0,351	p=0,498	p=0,868	p=0,608	p=0,304	p=0,789
UE: SOC Psychiatrische Störungen (Signifikanz in Gesamtpopulation nur beim 2. Datenschnitt)						
UE: SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						
1. Datenschnitt	p=0,284	p=0,394	p=0,419	p=0,359	p=0,247	p=0,847
UE: SOC Augenerkrankungen						
1. Datenschnitt	p=0,849	p=0,792	p=0,735	p=0,131	p=0,816	p=0,482
UE: SOC Gastrointestinale Erkrankungen						
1. Datenschnitt	p=0,443	p=0,437	p=0,598	p=0,973	p=0,352	p=0,204
UE: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
1. Datenschnitt	p=0,231	p=0,288	p=0,346	p=0,304	p=0,731	p=0,130
UE: SOC Untersuchungen						
1. Datenschnitt	p=0,663	p=0,698	p=0,711	p=0,056	p=0,364	p=0,874
UE: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
1. Datenschnitt	p=0,575	p=0,582	p=0,515	p=0,742	p=0,097	p=0,456
UE: PT Trockene Haut						
1. Datenschnitt	p=0,746	p=0,635	p=0,996	p=0,987	p=0,442	p=0,510
UE: PT Geschmackssinnstörung						
1. Datenschnitt	p=0,394	p=0,520	p=0,829	p=0,311	p=0,539	p=0,989
UE: PT Dyspepsie/Verdauungsstörungen						
1. Datenschnitt	p=0,856	p=0,368	p=0,531	p=0,821	p=0,989	p=0,362
UE: PT Fatigue						
1. Datenschnitt	p=0,659	p=0,649	p=0,594	p=0,835	p=0,854	p=0,334

Endpunkt Datenschnitt: 12. Juni 2018	Anzahl Metastasen- Lokalisationen < 3 vs. ≥ 3	Viszerale Erkrankung	Art der Metastasen Lunge und/ oder Leber	Art der Metastasen Lunge	Art der Metastasen Leber	Art der Metastasen nur Knochen
UE: PT Hyperglykämie						
1. Datenschnitt	p=0,788	p=0,152	p=0,216	p=0,788	p=0,181	p=0,643
UE: PT Hypokalämie						
1. Datenschnitt	p=0,558	p=0,315	p=0,358	p=0,566	p=0,912	p=0,991
UE: PT Insomnie/Schlaflosigkeit						
1. Datenschnitt	p=0,772	p=0,732	p=0,546	p=0,990	p=0,457	p=0,992
UE: PT Schleimhautentzündung						
1. Datenschnitt	p=0,907	p=0,880	p=0,454	p=0,608	p=0,937	p=0,992
UE: PT Alopezie						
1. Datenschnitt	p=0,739	p=0,472	p=0,745	p=0,552	p=0,832	p=0,535
UE: PT Übelkeit						
1. Datenschnitt	p=0,007	p=0,829	p=0,552	p=0,474	p=0,985	p=0,447
UE: PT Periphere Ödeme						
1. Datenschnitt	p=0,330	p=0,736	p=0,784	p=0,819	p=0,201	p=0,924
UE: PT Juckreiz						
1. Datenschnitt	p=0,446	p=0,749	p=0,967	p=0,752	p=0,988	p=0,340
UE: PT Exanthem/Hautausschlag						
1. Datenschnitt	p=0,685	p=0,029	p=0,216	p=0,644	p=0,072	p=0,392
UE: PT Makulopapulöser Hautausschlag						
1. Datenschnitt	p=0,658	p=0,992	p=0,992	p=0,988	p=0,991	p=0,797
UE: PT Stomatitis						
1. Datenschnitt	p=0,233	p=0,134	p=0,103	p=0,041	p=0,575	p=0,466
UE: PT Erbrechen						
1. Datenschnitt	p=0,627	p=0,684	p=0,801	p=0,707	p=0,881	p=0,407
UE: PT Gewichtsabnahme						
1. Datenschnitt	p=0,988	p=0,986	p=0,990	p=0,990	p=0,989	p=0,991
UE: PT Serumkreatinin erhöht						
1. Datenschnitt	p=0,993	p=0,993	p=0,991	p=0,991	p=0,992	p=0,993
UE: PT Appetitabnahme						
1. Datenschnitt	p=0,117	p=0,824	p=0,438	p=0,819	p=0,195	p=0,375
UE: PT Diarrhoe						
1. Datenschnitt	p=0,250	p=0,014	p=0,033	p=0,457	p=0,020	p=0,065
UE: PT Mundtrockenheit						

Endpunkt Datenschnitt: 12. Juni 2018	Anzahl Metastasen- Lokalisationen < 3 vs. ≥ 3	Viszerale Erkrankung	Art der Metastasen Lunge und/ oder Leber	Art der Metastasen Lunge	Art der Metastasen Leber	Art der Metastasen nur Knochen
1. Datenschnitt	p=0,372	p=0,335	p=0,211	p=0,744	p=0,241	p=0,991
UE: PT Aphthöse Ulzeration						
1. Datenschnitt	p=0,993	p=0,993	p=0,992	p=0,994	p=0,993	p=0,994
UE: PT Lymphödem						
1. Datenschnitt	p=0,992	p=0,994	p=0,993	p=0,993	p=0,993	p=0,994

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von Verträglichkeitsendpunkten (UE nach SOC/PT nur bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation): Effektmodifikatoren zu Erkrankungs-Charakteristika bzgl. Hormonrezeptorstatus, PIK3CA-Mutation und Verlust der PTEN-Expression (SOLAR-1)

Endpunkt Datenschnitt: 12. Juni 2018	Progesteron- rezeptor positiv ja vs. nein	Beide Hormon- rezeptoren positiv ja vs. nein	PIK3CA- Mutation E542K vs. E545X vs. H1047X	PIK3CA- Mutation nach Lokalisation Exon 9 vs. Exon 20	Verlust der PTEN- Expression
Unerwünschte Ereignisse (UE)					
1. Datenschnitt	p=0,185	p=0,199	p=0,457	p=0,875	p=0,572
Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4					
1. Datenschnitt	p=0,608	p=0,592	p=0,446	p=0,528	p=0,321
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
1. Datenschnitt	p=0,291	p=0,300	p=0,986	p=0,553	p=0,832
UE, die zum Therapieabbruch führten					
1. Datenschnitt	p=0,096	p=0,091	p=0,740	p=0,878	p=0,999
UE: SOC Erkrankungen des Nervensystems					
1. Datenschnitt	p=0,638	p=0,634	p=0,935	p=0,443	p=0,774
UE: SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
1. Datenschnitt	p=0,598	p=0,621	p=0,619	p=0,728	p=0,979
UE: SOC Augenerkrankungen					
1. Datenschnitt	p=0,403	p=0,412	p=0,979	p=0,950	p=0,988
UE: SOC Gastrointestinale Erkrankungen					
1. Datenschnitt	p=0,240	p=0,253	p=0,552	p=0,374	p=0,660
UE: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
1. Datenschnitt	p=0,610	p=0,664	p=0,037	p=0,499	p=0,960
UE: SOC Untersuchungen					
1. Datenschnitt	p=0,101	p=0,100	p=0,306	p=0,585	p=0,658
UE: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
1. Datenschnitt	p=0,321	p=0,311	p=0,059	p=0,642	p=0,094
UE: PT Trockene Haut					
1. Datenschnitt	p=0,353	p=0,343	p=0,951	p=0,664	p=0,991
UE: PT Geschmackssinnstörung					
1. Datenschnitt	p=0,989	p=0,989	p=0,994	p=0,935	p=0,541
UE: PT Dyspepsie/Verdauungsstörungen					
1. Datenschnitt	p=0,854	p=0,866	p=1,000	p=0,863	p=0,999
UE: PT Fatigue					

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

Endpunkt Datenschnitt: 12. Juni 2018	Progesteron- rezeptor positiv ja vs. nein	Beide Hormon- rezeptoren positiv ja vs. nein	PIK3CA- Mutation E542K vs. E545X vs. H1047X	PIK3CA- Mutation nach Lokalisation Exon 9 vs. Exon 20	Verlust der PTEN- Expression
1. Datenschnitt	p=0,728	p=0,755	p=0,166	p=0,387	p=0,983
UE: PT Hyperglykämie					
1. Datenschnitt	p=0,641	p=0,628	p=0,663	p=0,864	p=0,981
UE: PT Hypokalämie					
1. Datenschnitt	p=0,804	p=0,816	p=0,998	p=0,956	p=0,999
UE: PT Insomnie/Schlaflosigkeit					
1. Datenschnitt	p=0,863	p=0,851	p=1,000	p=1,000	p=0,992
UE: PT Schleimhautentzündung					
1. Datenschnitt	p=0,815	p=0,803	p=0,985	p=0,670	p=0,991
UE: PT Alopezie					
1. Datenschnitt	p=0,825	p=0,812	p=0,993	p=0,930	p=0,990
UE: PT Übelkeit					
1. Datenschnitt	p=0,111	p=0,121	p=0,518	p=0,193	p=0,620
UE: PT Periphere Ödeme					
1. Datenschnitt	p=0,848	p=0,861	p=0,963	p=0,677	p=0,990
UE: PT Juckreiz					
1. Datenschnitt	p=0,990	p=0,990	p=0,965	p=0,536	p=0,999
UE: PT Exanthem/Hautausschlag					
1. Datenschnitt	p=0,446	p=0,447	p=1,000	p=0,499	p=0,999
UE: PT Makulopapulöser Hautausschlag					
1. Datenschnitt	p=0,989	p=0,989	p=1,000	p=1,000	p=0,992
UE: PT Stomatitis					
1. Datenschnitt	p=0,565	p=0,585	p=0,876	p=0,467	p=0,987
UE: PT Erbrechen					
1. Datenschnitt	p=0,503	p=0,520	p=0,952	p=0,654	p=0,982
UE: PT Gewichtsabnahme					
1. Datenschnitt	p=0,990	p=0,991	p=1,000	p=1,000	p=0,992
UE: PT Serumkreatinin erhöht					
1. Datenschnitt	p=0,993	p=0,993	p=1,000	p=1,000	p=0,996
UE: PT Appetitabnahme					
1. Datenschnitt	p=0,800	p=0,788	p=0,347	p=0,265	p=0,985
UE: PT Diarrhoe					
1. Datenschnitt	p=0,786	p=0,816	p=0,977	p=0,824	p=0,982

Endpunkt Datenschnitt: 12. Juni 2018	Progesteron- rezeptor positiv ja vs. nein	Beide Hormon- rezeptoren positiv ja vs. nein	PIK3CA- Mutation E542K vs. E545X vs. H1047X	PIK3CA- Mutation nach Lokalisation Exon 9 vs. Exon 20	Verlust der PTEN- Expression
UE: PT Mundtrockenheit					
1. Datenschnitt	p=0,657	p=0,644	p=1,000	p=1,000	p=0,991
UE: PT Aphthöse Ulzeration					
1. Datenschnitt	p=0,992	p=0,992	p=1,000	p=1,000	p=0,992
UE: PT Lymphödem					
1. Datenschnitt	p=0,451	p=0,443	p=1,000	p=1,000	p=1,000

Tabelle 4-27: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von schweren (CTCAE-Grad 3/4) oder schwerwiegenden UE nach SOC/PT bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation: Effektmodifikatoren zu Demographie-Parametern (SOLAR-1)

Endpunkt Datenschnitt: 12. Juni 2018	Alter < 65 vs. ≥ 65 Jahre	Alter < 75 vs. ≥ 75 Jahre	Ethnie	Region	Baseline- ECOG-PS	Endokrin- resistent vs. -sensitiv	Endokriner Status und Therapie- linie
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes							
1. Datenschnitt	p=0,990	p=0,987	p=1,000	p=1,000	p=0,989	p=1,000	p=1,000
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Gastrointestinale Erkrankungen							
1. Datenschnitt	p=0,529	p=0,402	p=0,450	p=0,999	p=0,711	p=0,989	p=0,922
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
1. Datenschnitt	p=0,991	p=0,991	p=1,000	p=1,000	p=0,992	p=1,000	p=1,000
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
1. Datenschnitt	p=0,402	p=0,148	p=0,433	p=0,630	p=0,735	p=0,651	p=0,931
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Diarrhoe							
1. Datenschnitt	p=0,994	p=0,991	p=1,000	p=1,000	p=0,993	p=1,000	p=1,000
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Hyperglykämie							
1. Datenschnitt	p=0,989	p=0,986	p=1,000	p=1,000	p=0,987	p=1,000	p=1,000
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Exanthem/Hautausschlag							
1. Datenschnitt	p=0,993	p=0,991	p=1,000	p=1,000	p=0,991	p=1,000	p=1,000
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Makulopapulöser Hautausschlag							
1. Datenschnitt	p=0,994	p=0,992	p=1,000	p=1,000	p=0,993	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegende UE: SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes							
1. Datenschnitt	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegende UE: SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenenerkrankungen							
1. Datenschnitt	p=0,995	p=0,995	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegende UE: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
1. Datenschnitt	p=0,158	p=0,989	p=1,000	p=0,511	p=0,305	p=0,841	p=0,984
Schwerwiegende UE: PT Hyperglykämie							
1. Datenschnitt	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000

Tabelle 4-28: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von schweren (CTCAE-Grad 3/4) oder schwerwiegenden UE nach SOC/PT bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation: Effektmodifikatoren zur Therapiehistorie (SOLAR-1)

Endpunkt Datenschnitt: 12. Juni 2018	Erste vs. zweite endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium	Vorherige Therapie mit CDK4/6- Inhibitor	Vorherige Chemo- therapie	Vorherige Therapie mit Tamoxifen
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
1. Datenschnitt	p=1,000	p=0,989	p=1,000	p=0,988
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Gastrointestinale Erkrankungen				
1. Datenschnitt	p=0,552	p=0,288	p=0,828	p=0,579
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
1. Datenschnitt	p=0,991	p=0,999	p=1,000	p=0,993
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
1. Datenschnitt	p=0,929	p=0,557	p=0,554	p=0,436
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Diarrhoe				
1. Datenschnitt	p=1,000	p=0,999	p=1,000	p=0,993
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Hyperglykämie				
1. Datenschnitt	p=0,989	p=0,988	p=1,000	p=0,987
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Exanthem/Hautausschlag				
1. Datenschnitt	p=1,000	p=0,991	p=1,000	p=0,991
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Makulopapulöser Hautausschlag				
1. Datenschnitt	p=1,000	p=0,992	p=1,000	p=0,992
Schwerwiegende UE: SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
1. Datenschnitt	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegende UE: SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				
1. Datenschnitt	p=0,993	p=1,000	p=1,000	p=0,993
Schwerwiegende UE: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
1. Datenschnitt	p=0,633	p=0,987	p=0,580	p=0,990
Schwerwiegende UE: PT Hyperglykämie				
1. Datenschnitt	p=1,000	p=0,998	p=1,000	p=1,000

Tabelle 4-29: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von schweren (CTCAE-Grad 3/4) oder schwerwiegenden UE nach SOC/PT bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation: Effektmodifikatoren zu Metastasen (SOLAR-1)

Endpunkt Datenschnitt: 12. Juni 2018	Anzahl Metastasen- Lokalisationen < 3 vs. ≥ 3	Viszerale Erkrankung	Art der Metastasen Lunge und/ oder Leber	Art der Metastasen Lunge	Art der Metastasen Leber	Art der Metastasen nur Knochen
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						
1. Datenschnitt	p=0,988	p=0,989	p=0,990	p=0,987	p=0,988	p=0,987
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Gastrointestinale Erkrankungen						
1. Datenschnitt	p=0,787	p=0,442	p=0,364	p=0,648	p=0,988	p=0,341
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
1. Datenschnitt	p=0,993	p=0,992	p=0,994	p=0,992	p=0,993	p=0,995
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
1. Datenschnitt	p=0,247	p=0,396	p=0,700	p=0,932	p=0,577	p=0,366
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Diarrhoe						
1. Datenschnitt	p=0,993	p=0,993	p=0,991	p=0,991	p=0,994	p=0,992
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Hyperglykämie						
1. Datenschnitt	p=0,986	p=0,988	p=0,989	p=0,985	p=0,987	p=0,989
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Exanthem/Hautausschlag						
1. Datenschnitt	p=0,991	p=0,992	p=0,989	p=0,990	p=0,992	p=0,990
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Makulopapulöser Hautausschlag						
1. Datenschnitt	p=0,992	p=0,994	p=0,993	p=0,991	p=0,993	p=0,991
Schwerwiegende UE: SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						
1. Datenschnitt	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegende UE: SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						
1. Datenschnitt	p=0,994	p=0,995	p=0,994	p=0,993	p=0,993	p=0,994
Schwerwiegende UE: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
1. Datenschnitt	p=0,977	p=0,846	p=0,667	p=0,777	p=0,269	p=0,991
Schwerwiegende UE: PT Hyperglykämie						
1. Datenschnitt	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000

Tabelle 4-30: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von schweren (CTCAE-Grad 3/4) oder schwerwiegenden UE nach SOC/PT bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation: Effektmodifikatoren zu Erkrankungs-Charakteristika bzgl. Hormonrezeptorstatus, PIK3CA-Mutation und Verlust der PTEN-Expression (SOLAR-1)

Endpunkt Datenschnitt: 12. Juni 2018	Progesteron- rezeptor positiv ja vs. nein	Beide Hormon- rezeptoren positiv ja vs. nein	PIK3CA- Mutation E542K vs. E545X vs. H1047X	PIK3CA- Mutation nach Lokalisation Exon 9 vs. Exon 20	Verlust der PTEN- Expression
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
1. Datenschnitt	p=0,990	p=0,990	p=1,000	p=1,000	p=0,992
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Gastrointestinale Erkrankungen					
1. Datenschnitt	p=0,989	p=0,989	p=1,000	p=0,936	p=0,990
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
1. Datenschnitt	p=0,994	p=0,994	p=1,000	p=1,000	p=0,999
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
1. Datenschnitt	p=0,250	p=0,265	p=0,606	p=0,994	p=0,830
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Diarrhoe					
1. Datenschnitt	p=0,994	p=0,994	p=1,000	p=1,000	p=0,999
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Hyperglykämie					
1. Datenschnitt	p=0,985	p=0,984	p=1,000	p=1,000	p=0,990
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Exanthem/Hautausschlag					
1. Datenschnitt	p=0,993	p=0,993	p=1,000	p=1,000	p=0,999
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Makulopapulöser Hautausschlag					
1. Datenschnitt	p=0,994	p=0,994	p=1,000	p=1,000	p=0,994
Schwerwiegende UE: SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
1. Datenschnitt	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=0,999
Schwerwiegende UE: SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
1. Datenschnitt	p=0,993	p=0,993	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegende UE: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
1. Datenschnitt	p=0,029	p=0,031	p=0,975	p=0,885	p=0,992
Schwerwiegende UE: PT Hyperglykämie					
1. Datenschnitt	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000

Tabelle 4-31: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von unerwünschten Ereignissen (UE) von besonderem Interesse: Effektmodifikatoren zu Demographie-Parametern (SOLAR-1)

Endpunkt*	Alter	Alter	Ethnie	Region	Baseline- ECOG-PS	Endokrin- resistent vs. -sensitiv	Endokriner Status und Therapie- linie
Datenschnitt: 12. Juni 2018	< 65 vs. ≥ 65 Jahre	< 75 vs. ≥ 75 Jahre					
UE von besonderem Interesse „Hyperglykämie“							
1. Datenschnitt	p=0,590	p=0,241	p=0,787	p=0,036	p=0,843	p=0,747	p=0,951
UE von besonderem Interesse „Exanthem/Hautausschlag“							
1. Datenschnitt	p=0,779	p=0,285	p=0,390	p=0,328	p=0,338	p=0,745	p=0,486
UE von besonderem Interesse „Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen“							
1. Datenschnitt	p=0,796	p=0,992	p=0,921	p=0,999	p=0,497	p=0,454	p=0,940
UE von besonderem Interesse „Gastrointestinale Toxizität“							
1. Datenschnitt	p=0,220	p=0,057	p=0,189	p=0,292	p=0,624	p=0,012	p=0,258
UE von besonderem Interesse „Pankreatitis“							
1. Datenschnitt	p=0,942	p=0,829	p=0,394	p=0,552	p=0,169	p=0,300	p=0,155
UE von besonderem Interesse „Osteonekrose des Kiefers“							
1. Datenschnitt	p=0,995	p=0,556	p=1,000	p=1,000	p=0,992	p=0,532	p=0,914
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Hyperglykämie“							
1. Datenschnitt	p=0,989	p=0,986	p=1,000	p=1,000	p=0,987	p=1,000	p=1,000
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Exanthem/Hautausschlag“							
1. Datenschnitt	p=0,990	p=0,988	p=1,000	p=1,000	p=0,990	p=1,000	p=1,000
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen“							
1. Datenschnitt	p=1,000	p=0,999	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Gastrointestinale Toxizität“							
1. Datenschnitt	p=0,990	p=0,993	p=1,000	p=1,000	p=0,991	p=1,000	p=1,000
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Pankreatitis“							
1. Datenschnitt	p=0,786	p=0,921	p=0,431	p=0,430	p=0,090	p=0,363	p=0,213
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Osteonekrose des Kiefers“							
1. Datenschnitt	p=1,000	p=0,999	p=1,000	p=1,000	p=0,999	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Hyperglykämie“							
1. Datenschnitt	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Exanthem/Hautausschlag“							
1. Datenschnitt	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen“							
1. Datenschnitt	p=0,999	p=0,999	p=1,000	p=1,000	p=0,999	p=1,000	p=1,000

Endpunkt*	Alter	Alter	Ethnie	Region	Baseline- ECOG-PS	Endokrin- resistent vs. -sensitiv	Endokriner Status und Therapie- linie
Datenschnitt: 12. Juni 2018	< 65 vs. ≥ 65 Jahre	< 75 vs. ≥ 75 Jahre					
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Gastrointestinale Toxizität“							
1. Datenschnitt	p=0,994	p=0,994	p=1,000	p=1,000	p=0,995	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Pankreatitis“							
1. Datenschnitt	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Osteonekrose des Kiefers“							
1. Datenschnitt	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=0,998	p=1,000	p=1,000
* Keine Subgruppenanalysen zu den AESI „schwere kutane Reaktionen“ und „Pneumonitis“, da weniger als 10 Ereignisse in der Gesamtkohorte							
Abkürzungen: n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt, da kein Ereignis in der Gesamtkohorte; UE, unerwünschtes Ereignis							

Tabelle 4-32: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von unerwünschten Ereignissen (UE) von besonderem Interesse: Effektmodifikatoren zur Therapiehistorie (SOLAR-1)

Endpunkt* Datenschnitt: 12. Juni 2018	Erste vs. zweite endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium	Vorherige Therapie mit CDK4/6- Inhibitor	Vorherige Chemo- therapie	Vorherige Therapie mit Tamoxifen
UE von besonderem Interesse „Hyperglykämie“				
1. Datenschnitt	p=0,461	p=0,773	p=0,107	p=0,074
UE von besonderem Interesse „Exanthem/Hautausschlag“				
1. Datenschnitt	p=0,385	p=0,178	p=0,870	p=0,323
UE von besonderem Interesse „Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen“				
1. Datenschnitt	p=0,335	p=0,988	p=0,926	p=0,931
UE von besonderem Interesse „Gastrointestinale Toxizität“				
1. Datenschnitt	p=0,997	p=0,775	p=0,278	p=0,383
UE von besonderem Interesse „Pankreatitis“				
1. Datenschnitt	p=0,081	p=0,989	p=0,195	p=0,246
UE von besonderem Interesse „Osteonekrose des Kiefers“				
1. Datenschnitt	p=0,955	p=1,000	p=1,000	p=0,994
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Hyperglykämie“				
1. Datenschnitt	p=0,989	p=0,988	p=1,000	p=0,987
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Exanthem/Hautausschlag“				
1. Datenschnitt	p=1,000	p=0,991	p=1,000	p=0,989
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen“				
1. Datenschnitt	p=1,000	p=0,999	p=1,000	p=1,000
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Gastrointestinale Toxizität“				
1. Datenschnitt	p=1,000	p=0,994	p=1,000	p=0,992
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Pankreatitis“				
1. Datenschnitt	p=0,113	p=0,989	p=0,263	p=0,295
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Osteonekrose des Kiefers“				
1. Datenschnitt	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Hyperglykämie“				
1. Datenschnitt	p=1,000	p=0,988	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Exanthem/Hautausschlag“				
1. Datenschnitt	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen“				
1. Datenschnitt	p=0,999	p=1,000	p=1,000	p=0,999

Endpunkt* Datenschnitt: 12. Juni 2018	Erste vs. zweite endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium	Vorherige Therapie mit CDK4/6- Inhibitor	Vorherige Chemo- therapie	Vorherige Therapie mit Tamoxifen
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Gastrointestinale Toxizität“				
1. Datenschnitt	p=0,996	p=0,994	p=1,000	p=0,994
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Pankreatitis“				
1. Datenschnitt	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Osteonekrose des Kiefers“				
1. Datenschnitt	p=1,000	p=0,999	p=1,000	p=1,000
* Keine Subgruppenanalysen zu den AESI „schwere kutane Reaktionen“ und „Pneumonitis“, da weniger als 10 Ereignisse in der Gesamtkohorte				
Abkürzungen: n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt, da kein Ereignis in der Gesamtkohorte; UE, unerwünschtes Ereignis				

Tabelle 4-33: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von unerwünschten Ereignissen (UE) von besonderem Interesse: Effektmodifikatoren zu Metastasen (SOLAR-1)

Endpunkt* Datenschnitt: 12. Juni 2018	Anzahl Metastasen- Lokalisationen < 3 vs. ≥ 3	Viszerale Erkrankung	Art der Metastasen Lunge und/ oder Leber	Art der Metastasen Lunge	Art der Metastasen Leber	Art der Metastasen nur Knochen
UE von besonderem Interesse „Hyperglykämie“						
1. Datenschnitt	p=0,957	p=0,059	p=0,100	p=0,513	p=0,123	p=0,929
UE von besonderem Interesse „Exanthem/Hautausschlag“						
1. Datenschnitt	p=0,746	p=0,083	p=0,300	p=0,746	p=0,073	p=0,748
UE von besonderem Interesse „Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen“						
1. Datenschnitt	p=0,520	p=0,976	p=0,486	p=0,997	p=0,702	p=0,773
UE von besonderem Interesse „Gastrointestinale Toxizität“						
1. Datenschnitt	p=0,032	p=0,076	p=0,144	p=0,173	p=0,259	p=0,050
UE von besonderem Interesse „Pankreatitis“						
1. Datenschnitt	p=0,417	p=0,271	p=0,146	p=0,669	p=0,516	p=0,461
UE von besonderem Interesse „Osteonekrose des Kiefers“						
1. Datenschnitt	p=0,341	p=0,560	p=0,520	p=0,341	p=0,995	p=0,729
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Hyperglykämie“						
1. Datenschnitt	p=0,986	p=0,988	p=0,989	p=0,984	p=0,987	p=0,989
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Exanthem/Hautausschlag“						
1. Datenschnitt	p=0,988	p=0,990	p=0,991	p=0,987	p=0,989	p=0,988
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen“						
1. Datenschnitt	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=0,999	p=1,000	p=1,000
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Gastrointestinale Toxizität“						
1. Datenschnitt	p=0,992	p=0,993	p=0,990	p=0,991	p=0,993	p=0,991
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Pankreatitis“						
1. Datenschnitt	p=0,339	p=0,187	p=0,105	p=0,548	p=0,467	p=0,251
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Osteonekrose des Kiefers“						
1. Datenschnitt	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=0,999	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Hyperglykämie“						
1. Datenschnitt	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=0,999	p=1,000
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Exanthem/Hautausschlag“						
1. Datenschnitt	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen“						
1. Datenschnitt	0,999	p=0,999	p=0,999	p=0,999	p=0,999	p=1,000
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Gastrointestinale Toxizität“						

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

Endpunkt*	Anzahl Metastasen-Lokalisationen < 3 vs. ≥ 3	Viszerale Erkrankung	Art der Metastasen Lunge und/oder Leber	Art der Metastasen Lunge	Art der Metastasen Leber	Art der Metastasen nur Knochen
Datenschnitt: 12. Juni 2018						
1. Datenschnitt	p=1,000	p=0,994	p=1,000	p=0,995	p=1,000	p=0,995
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Pankreatitis“						
1. Datenschnitt	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Osteonekrose des Kiefers“						
1. Datenschnitt	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=0,999	p=1,000
* Keine Subgruppenanalysen zu den AESI „schwere kutane Reaktionen“ und „Pneumonitis“, da weniger als 10 Ereignisse in der Gesamtkohorte						
Abkürzungen: n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt, da kein Ereignis in der Gesamtkohorte; UE, unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 4-34: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von unerwünschten Ereignissen (UE) von besonderem Interesse: Effektmodifikatoren zu Erkrankungs-Charakteristika bzgl. Hormonrezeptorstatus, PIK3CA-Mutation und Verlust der PTEN-Expression (SOLAR-1)

Endpunkt* Datenschnitt: 12. Juni 2018	Progesteron- rezeptor positiv ja vs. nein	Beide Hormon- rezeptoren positiv ja vs. nein	PIK3CA- Mutation E542K vs. E545X vs. H1047X	PIK3CA- Mutation nach Lokalisation Exon 9 vs. Exon 20	Verlust der PTEN- Expression
UE von besonderem Interesse „Hyperglykämie“					
1. Datenschnitt	p=0,532	p=0,522	p=0,769	p=0,855	p=0,980
UE von besonderem Interesse „Exanthem/Hautausschlag“					
1. Datenschnitt	p=0,801	p=0,810	p=0,930	p=0,966	p=0,985
UE von besonderem Interesse „Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen“					
1. Datenschnitt	p=0,592	p=0,578	p=0,991	p=0,993	p=0,991
UE von besonderem Interesse „Gastrointestinale Toxizität“					
1. Datenschnitt	p=0,146	p=0,166	p=0,748	p=0,620	p=0,894
UE von besonderem Interesse „Pankreatitis“					
1. Datenschnitt	p=0,247	p=0,254	p=0,975	p=0,964	p=0,668
UE von besonderem Interesse „Osteonekrose des Kiefers“					
1. Datenschnitt	p=0,995	p=0,995	p=0,999	p=0,687	p=1,000
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Hyperglykämie“					
1. Datenschnitt	p=0,985	p=0,985	p=1,000	p=1,000	p=0,990
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Exanthem/Hautausschlag“					
1. Datenschnitt	p=0,991	p=0,991	p=1,000	p=1,000	p=0,992
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen“					
1. Datenschnitt	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=0,999
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Gastrointestinale Toxizität“					
1. Datenschnitt	p=0,991	p=0,994	p=1,000	p=1,000	p=0,999
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Pankreatitis“					
1. Datenschnitt	p=0,382	p=0,391	p=0,994	p=0,998	p=0,628
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Osteonekrose des Kiefers“					
1. Datenschnitt	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=0,999
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Hyperglykämie“					
1. Datenschnitt	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Exanthem/Hautausschlag“					
1. Datenschnitt	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=0,999
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen“					

Endpunkt* Datenschnitt: 12. Juni 2018	Progesteron- rezeptor positiv ja vs. nein	Beide Hormon- rezeptoren positiv ja vs. nein	PIK3CA- Mutation E542K vs. E545X vs. H1047X	PIK3CA- Mutation nach Lokalisation Exon 9 vs. Exon 20	Verlust der PTEN- Expression
1. Datenschnitt	p=0,999	p=0,999	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Gastrointestinale Toxizität“					
1. Datenschnitt	p=0,996	p=0,996	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Pankreatitis“					
1. Datenschnitt	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Osteonekrose des Kiefers“					
1. Datenschnitt	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=0,999
* Keine Subgruppenanalysen zu den AESI „schwere kutane Reaktionen“ und „Pneumonitis“, da weniger als 10 Ereignisse in der Gesamtkohorte					
Abkürzungen: HR, Hormonrezeptor; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt, da kein Ereignis in der Gesamtkohorte; UE, unerwünschtes Ereignis					

4.7.3 Subgruppenanalysen – 1. Datenschnitt

4.7.3.1 Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben (OS) – 1. Datenschnitt

Keine signifikanten Ergebnisse zum Interaktionstest beim ersten Datenschnitt vom 30. Juni 2018.

4.7.3.2 Subgruppenanalysen zum Progressionsfreien Überleben (PFS) – 1. Datenschnitt

Keine signifikanten Ergebnisse zum Interaktionstest beim ersten Datenschnitt vom 30. Juni 2018.

4.7.3.3 Subgruppenanalysen zur Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – 1. Datenschnitt

Tabelle 4-35: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen

Endpunkt Merkmal Subgruppe	IA- Test p- Wert*	N	Alpelisib + Fulvestrant Median [95 %- KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Placebo + Fulvestrant Median [95 %- KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
1. Datenschnitt 12. Juni 2018						
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik**: EORTC QLQ-C30 Fatigue						
Metastasen: Lunge- und/oder Leber	0,018					
ja		84	16,8 [12,9; n.e.] 21 (25,0)	86	13,8 [6,5; 24,8] 30 (34,9)	0,66 [0,38; 1,18] 0,152
nein		85	13,2 [7,1; 19,4] 41 (48,2)	86	22,1 [13,0; 27,7] 23 (26,7)	1,69 [1,01; 2,83] 0,047
Viszerale Erkrankung	0,034					
ja		93	19,4 [11,1; n.e.] 25 (26,9)	100	14,8 [6,5; 22,1] 34 (34,0)	0,76 [0,44; 1,29] 0,289
nein		76	14,8 [9,2; 19,4] 37 (48,7)	72	22,1 [12,8; 27,7] 19 (26,4)	1,71 [0,98; 2,99] 0,064
Metastasen: Lunge	0,019					
ja		57	19,4 [14,8; n.e.] 11 (19,3)	68	15,0 [9,3; 24,8] 24 (35,3)	0,58 [0,28; 1,20] 0,138
nein		112	13,2 [9,2; 16,8] 51 (45,5)	104	22,1 [12,8; 27,7] 29 (27,9)	1,46 [0,92; 2,32] 0,116
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik**: EORTC QLQ-C30 Schmerzen						
Baseline-ECOG-PS	0,002					
0		112	26,3 [14,7; 27,7] 26 (23,2)	113	n.e. [n.e.; n.e.] 14 (12,4)	1,58 [0,82; 3,06] 0,169
1		56	n.e. [19,4; n.e.] 10 (17,9)	58	9,2 [5,6; 13,1] 24 (41,4)	0,30 [0,14; 0,67] 0,002
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik**: EORTC QLQ-C30 Dyspnoe						
Baseline-ECOG-PS	0,991§					
0		112	n.e. [n.e.; n.e.] 3 (2,7)	113	n.e. [n.e.; n.e.] 2 (1,8)	1,28 [0,21; 7,70] 0,786
1		56	n.e. [n.e.; n.e.]	58	n.e. [n.e.; n.e.]	0,00 [0,00; n.i.]

Endpunkt Merkmal Subgruppe 1. Datenschnitt 12. Juni 2018	IA- Test p- Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %- KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %- KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	
			0 (0,0)		5 (8,6)	0,025
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik**: EORTC QLQ-C30 Appetitverlust						
Metastasen Lunge:	0,015					
ja		57	n.e. [n.e.; n.e.] 3 (5,3)	68	n.e. [n.e.; n.e.] 10 (14,7)	0,38 [0,10; 1,42] 0,137
nein		112	n.e. [n.e.; n.e.] 10 (8,9)	104	n.e. [22,1; n.e.] 2 (1,9)	4,28 [0,94; 19,59] 0,042
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik**: EORTC QLQ-C30 Obstipation						
Baseline-ECOG-PS	0,025					
0		112	n.e. [n.e.; n.e.] 5 (4,5)	113	n.e. [n.e.; n.e.] 2 (1,8)	2,23 [0,43; 11,52] 0,326
1		56	n.e. [n.e.; n.e.] 1 (1,8)	58	n.e. [11,5; n.e.] 9 (15,5)	0,10 [0,01; 0,79] 0,008
<p>* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable</p> <p>** Eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.</p> <p>† HR und das dazugehörige 95 %-KI für Alpelisib versus Placebo basierend auf Wald-Test zum Cox-Regressionsmodell; p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test. Cox-Regression und Logrank-Test jeweils stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).</p> <p>‡ Die mediane Zeit bis zum Ereignis und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt.</p> <p>§ Darstellung der Subgruppenanalyse trotz fehlender Signifikanz im Interaktionstest, da in der gesondert bewerteten Subgruppe „Baseline-ECOG-PS 1“ im Gegensatz zur Gesamtpopulation ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt wurde.</p> <p>Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht, n.i., nicht sinnvoll interpretierbar</p>						

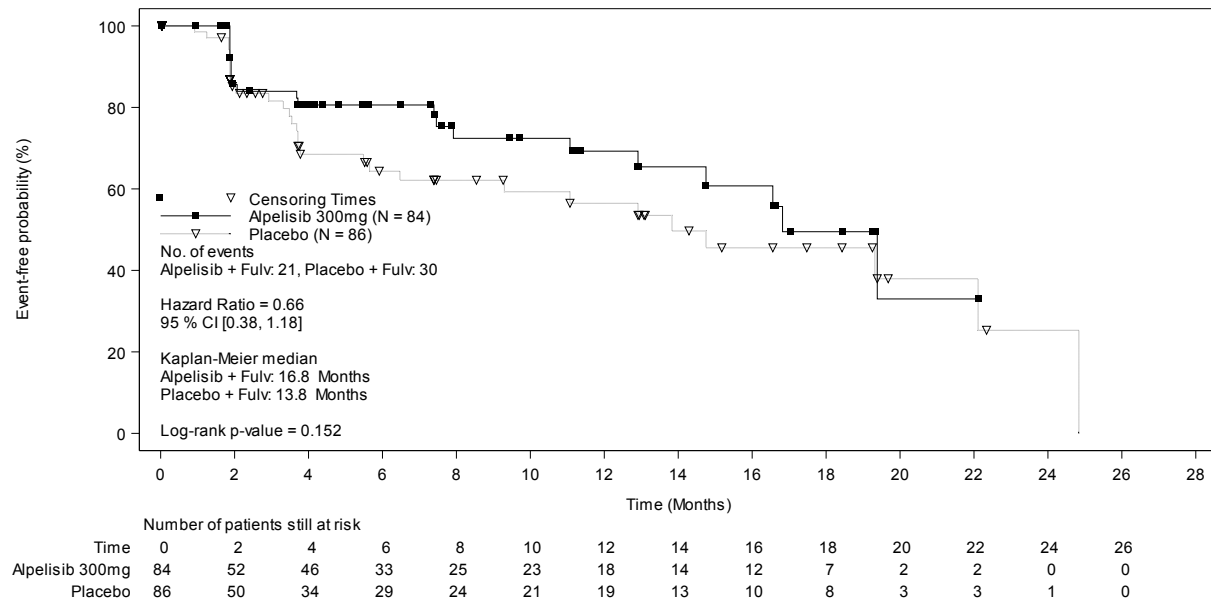


Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Lungen- und/oder Lebermetastasen „ja“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

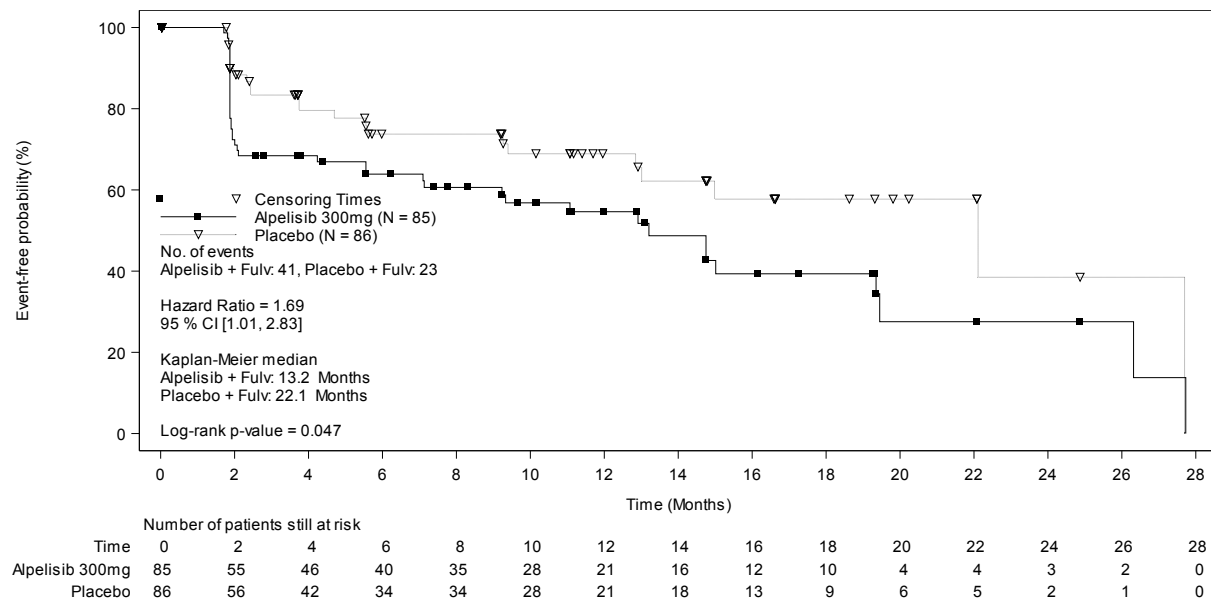


Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Lungen- und/oder Lebermetastasen „nein“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

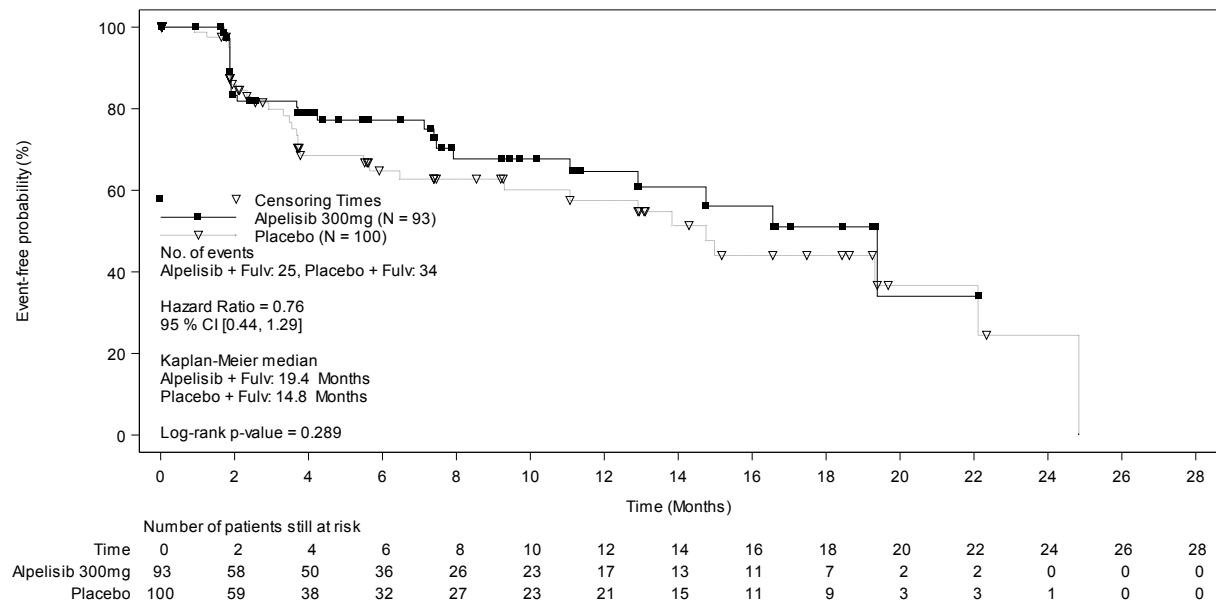


Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe viszerale Erkrankung „ja“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

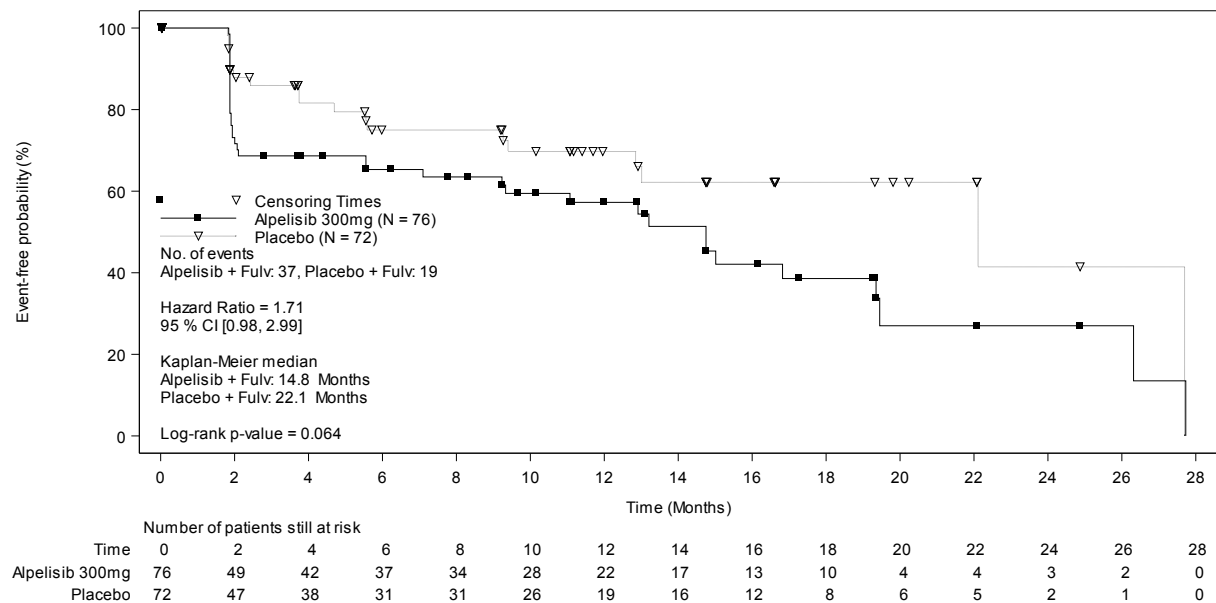


Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe viszerale Erkrankung „nein“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

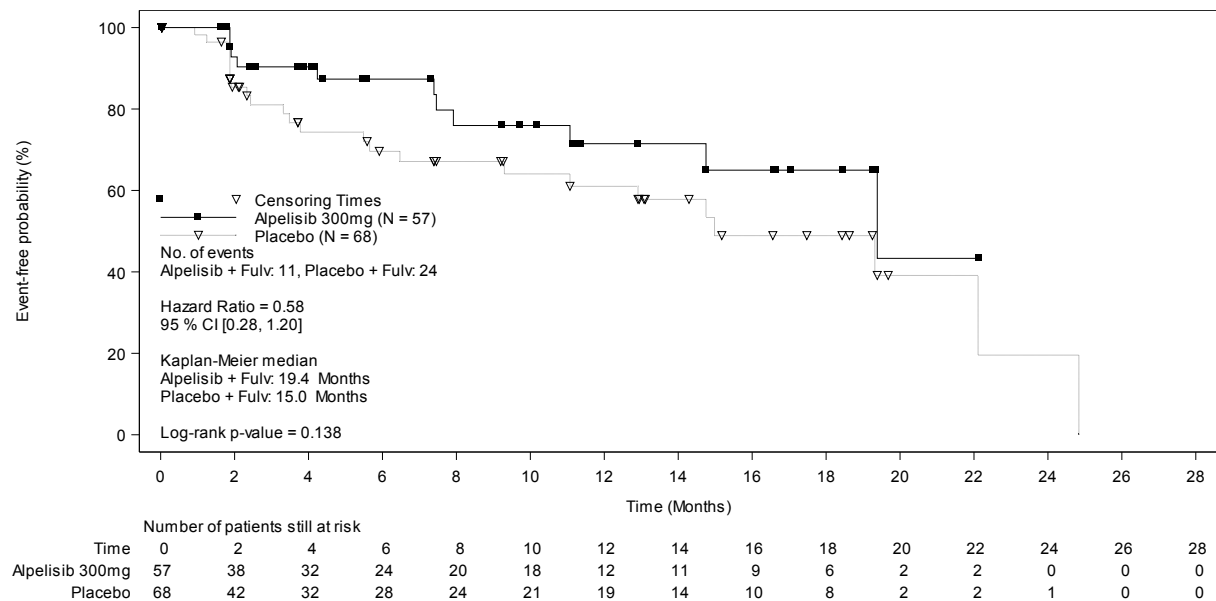


Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Metastasen in der Lunge „ja“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

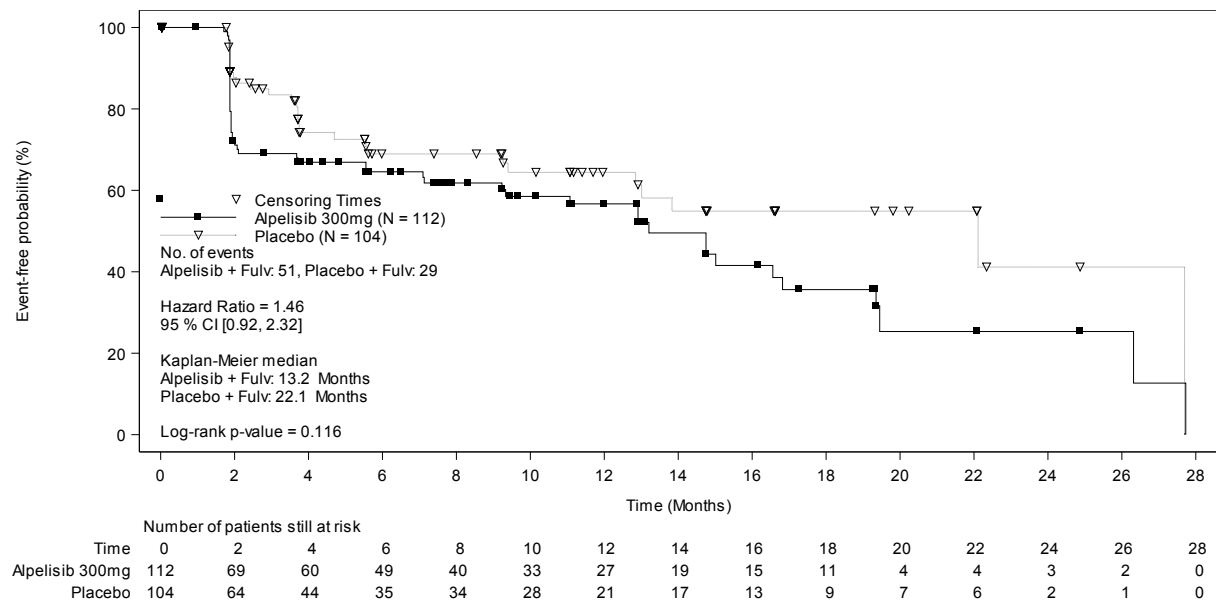


Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Metastasen in der Lunge „nein“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

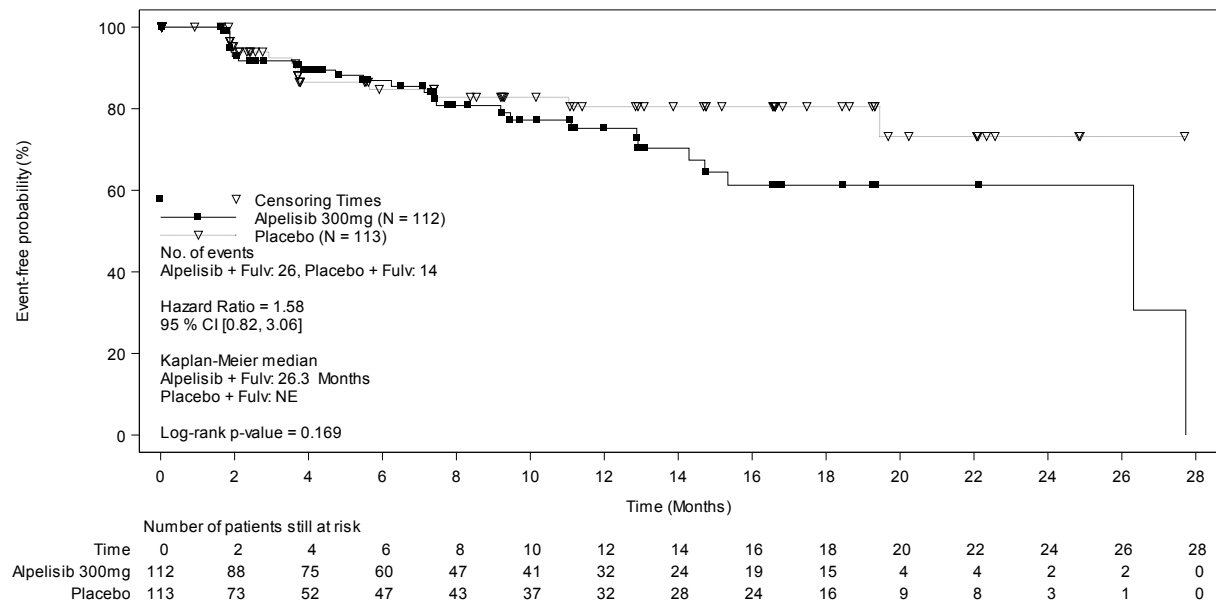


Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „0“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

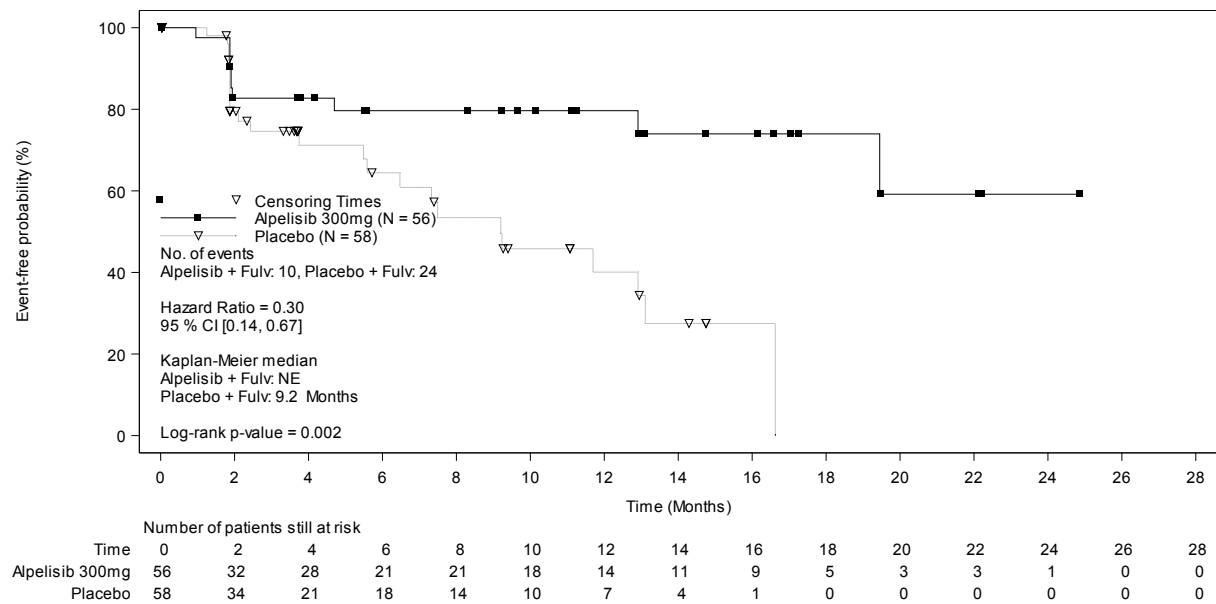


Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

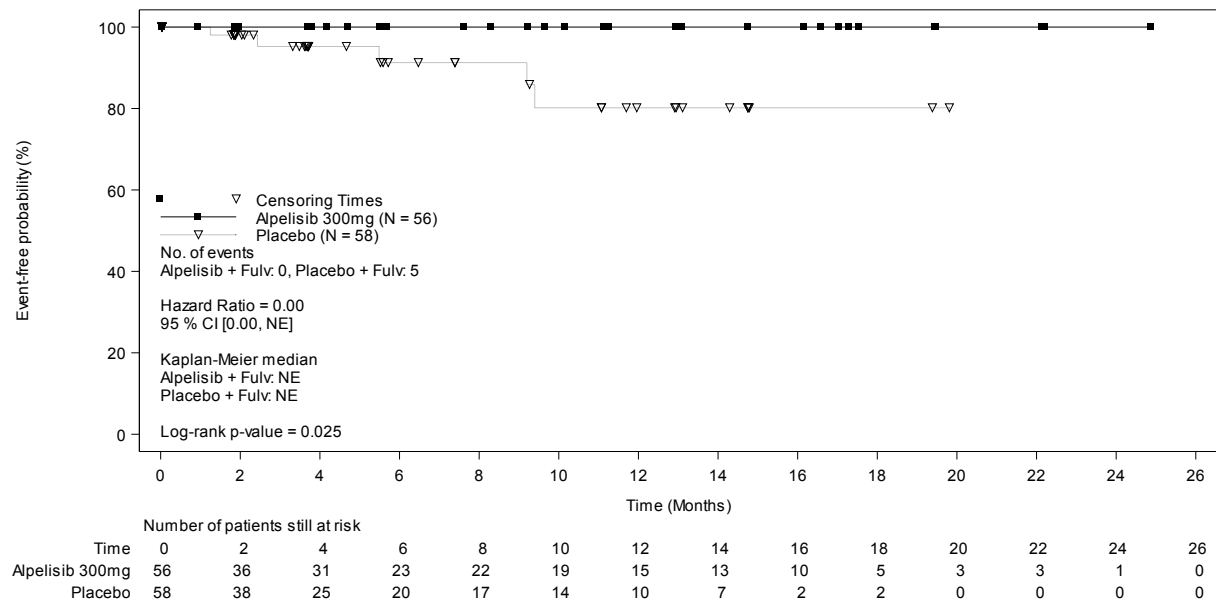


Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Dyspnoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

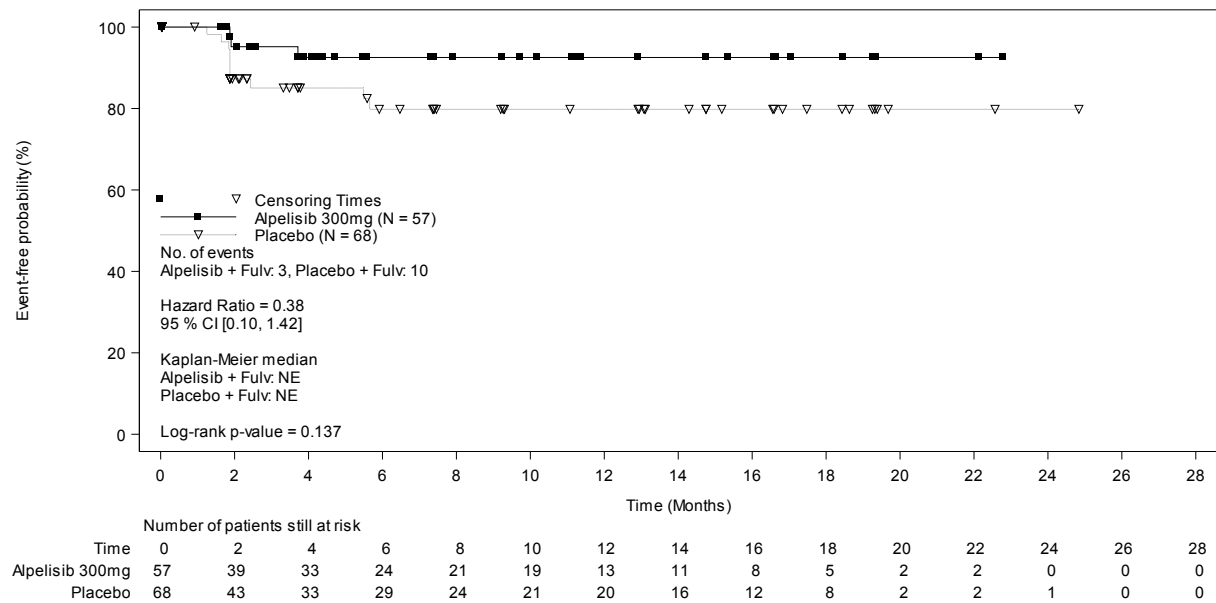


Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Metastasen in der Lunge „ja“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

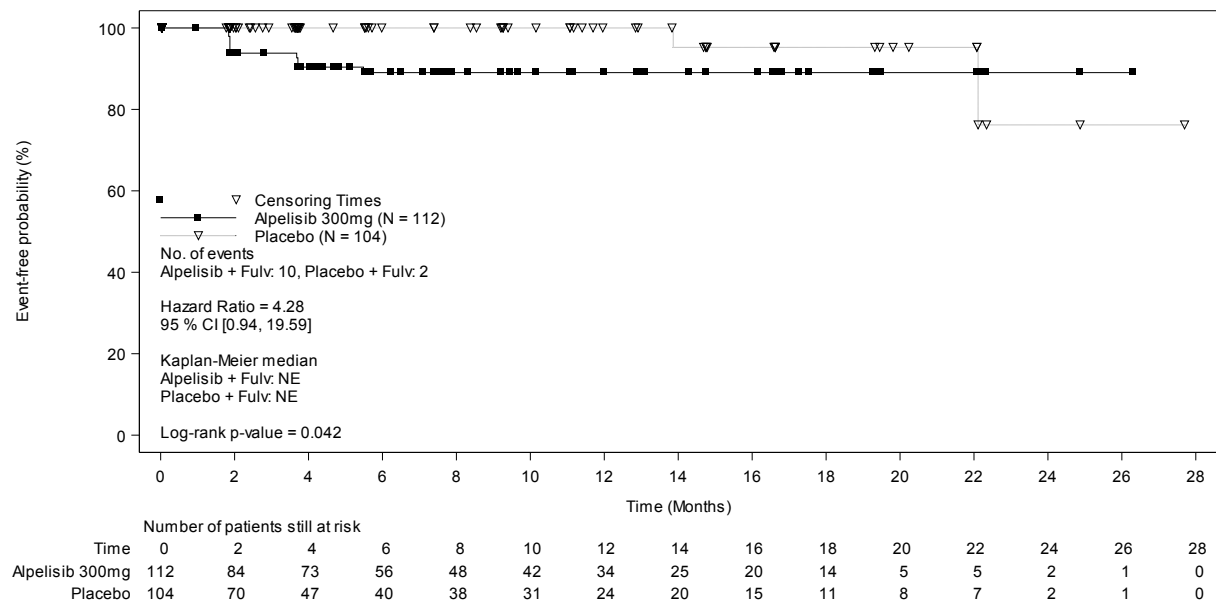


Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Metastasen in der Lunge „nein“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

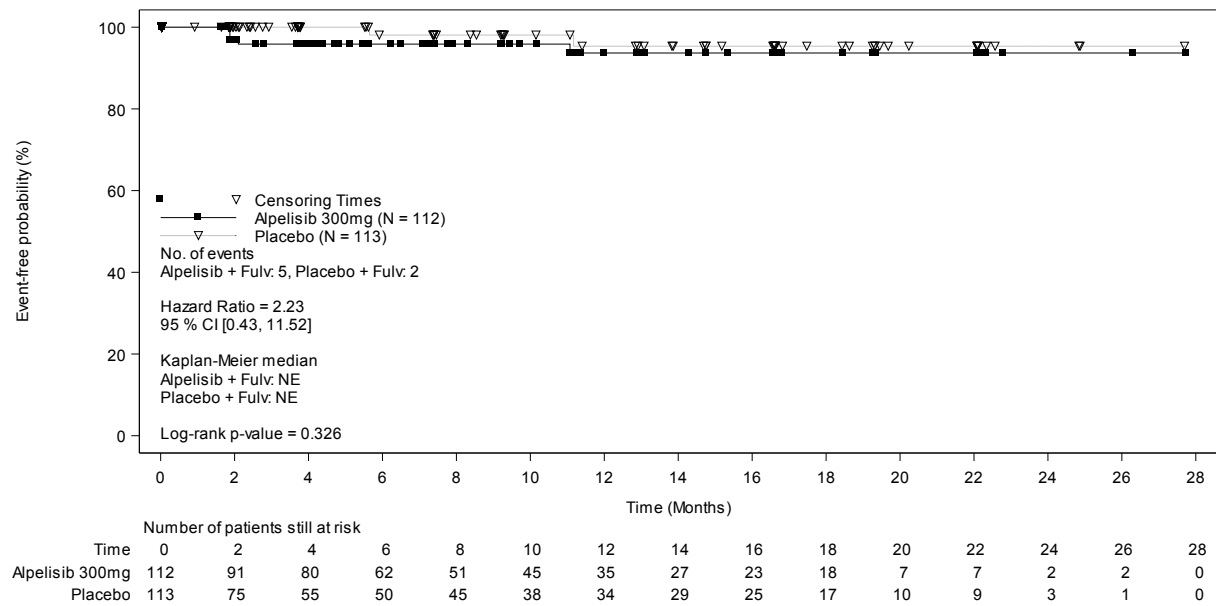


Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „0“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

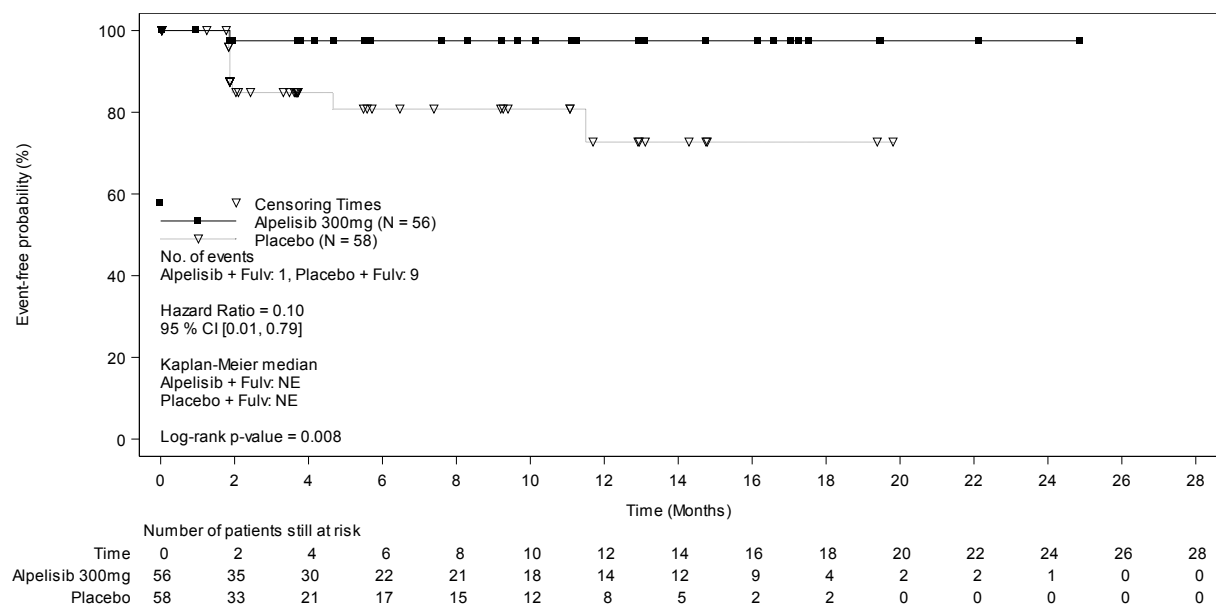


Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

4.7.3.4 Subgruppenanalysen zur Krankheitssymptomatik: BPI-SF – 1. Datenschnitt

Tabelle 4-36: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik: BPI-SF“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen

Endpunkt Merkmal Subgruppe	IA- Test P- Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	
1. Datenschnitt 12. Juni 2018						
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Interferenz-Index**						
ECOG-PS	0,012					
0		112	19,8 [11,2; n.e.] 34 (30,4)	113	n.e. [n.e.; n.e.] 21 (18,6)	1,47 [0,85; 2,54] 0,152
1		56	n.e. [12,9; n.e.] 10 (17,9)	58	14,8 [3,9; n.e.] 18 (31,0)	0,44 [0,19; 1,03] 0,048
<p>* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable</p> <p>** Eine Zunahme des Scores um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.</p> <p>† HR und das dazugehörige 95 %-KI für Alpelisib versus Placebo basierend auf Wald-Test zum Cox-Regressionsmodell; p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test. Cox-Regression und Logrank-Test jeweils stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).</p> <p>‡ Die mediane Zeit bis zum Ereignis und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt</p> <p>Abkürzungen: BPI-SF, Brief Pain Inventory (Short Form); KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht</p>						

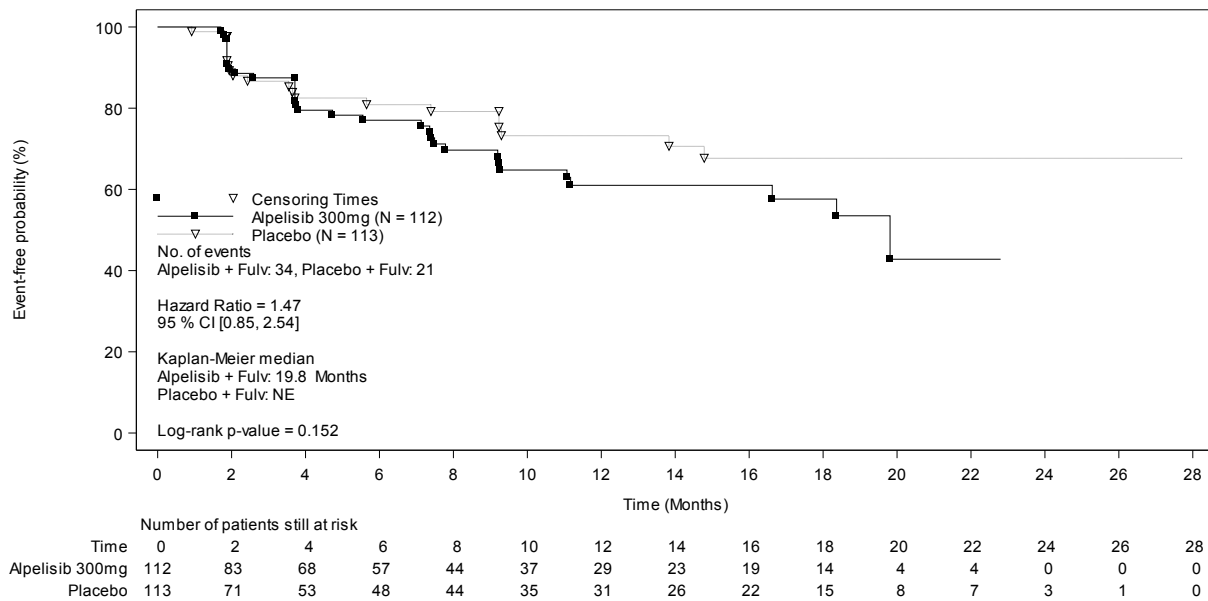


Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Interferenz-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „0“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

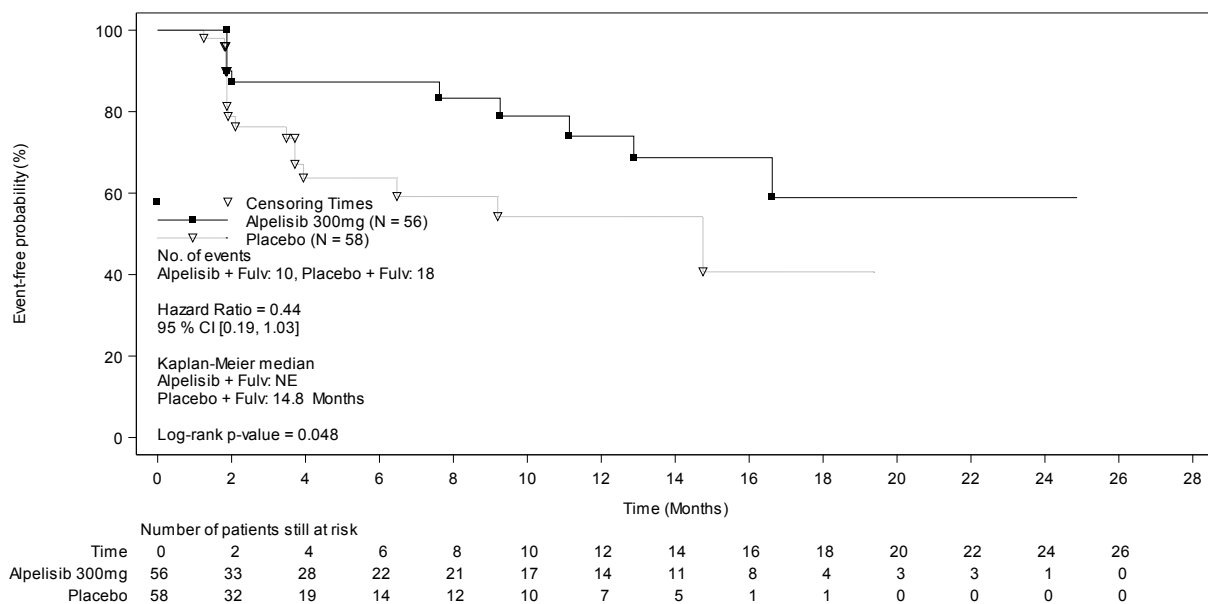


Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Interferenz-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

4.7.3.5 Subgruppenanalysen zum Gesundheitszustand: EQ-5D VAS – 1. Datenschnitt

Tabelle 4-37: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen

Endpunkt Merkmal Subgruppe	IA- Test P- Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	
1. Datenschnitt 18. Juni 2018						
Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands** : EQ-5D VAS: 7 Punkte-Kriterium						
Alter	0,022					
< 65 Jahre		95	n.e. [17,3; n.e.] 25 (26,3)	89	18,4 [7,3; 22,3] 30 (33,7)	0,71 [0,41; 1,24] 0,223
≥ 65 Jahre		74	10,2 [6,5; 16,6] 34 (45,9)	83	14,8 [11,1; n.e.] 23 (27,7)	1,61 [0,94; 2,76] 0,083
Vorherige Therapie mit Tamoxifen	0,019					
ja		59	n.e. [n.e.; n.e.] 14 (23,7)	62	14,8 [5,7; n.e.] 18 (29,0)	0,53 [0,26; 1,08] 0,075
nein		110	12,9 [7,1; 17,3] 45 (40,9)	110	22,1 [11,1; 22,3] 35 (31,8)	1,41 [0,90; 2,21] 0,138
Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands** : EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium						
Alter	0,014					
< 65 Jahre		95	n.e. [19,4; n.e.] 22 (23,2)	89	22,1 [7,3; 22,3] 29 (32,6)	0,64 [0,36; 1,13] 0,120
≥ 65 Jahre		74	11,1 [7,5; 16,6] 32 (43,2)	83	14,8 [11,1; n.e.] 22 (26,5)	1,58 [0,91; 2,74] 0,105
Vorherige Therapie mit Tamoxifen	0,014					
ja		59	n.e. [19,4; n.e.] 12 (20,3)	62	14,8 [5,7; n.e.] 17 (27,4)	0,45 [0,21; 0,97] 0,038
nein		110	14,7 [7,5; 19,4] 42 (38,2)	110	22,1 [11,1; 22,3] 34 (30,9)	1,38 [0,87; 2,19] 0,169
* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable						
** Eine Abnahme des Scores um mindestens 7 Punkte bzw. 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.						

Endpunkt Merkmal Subgruppe 1. Datenschnitt 18. Juni 2018	IA- Test P- Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	
† HR und das dazugehörige 95 %-KI für Alpelisib versus Placebo basierend auf Wald-Test zum Cox- Regressionsmodell; p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test. Cox-Regression und Logrank-Test jeweils stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein). ‡ Die mediane Zeit bis zum Ereignis und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht						

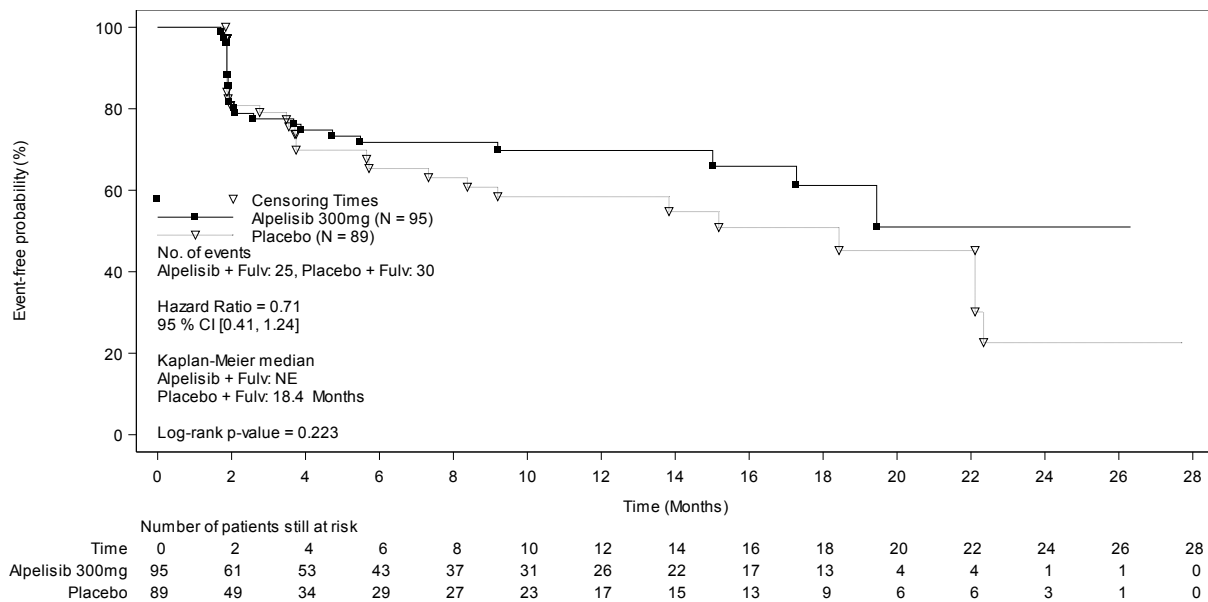


Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 7 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Alter < 65 Jahre (Datenschnitt 12. Juni 2018)

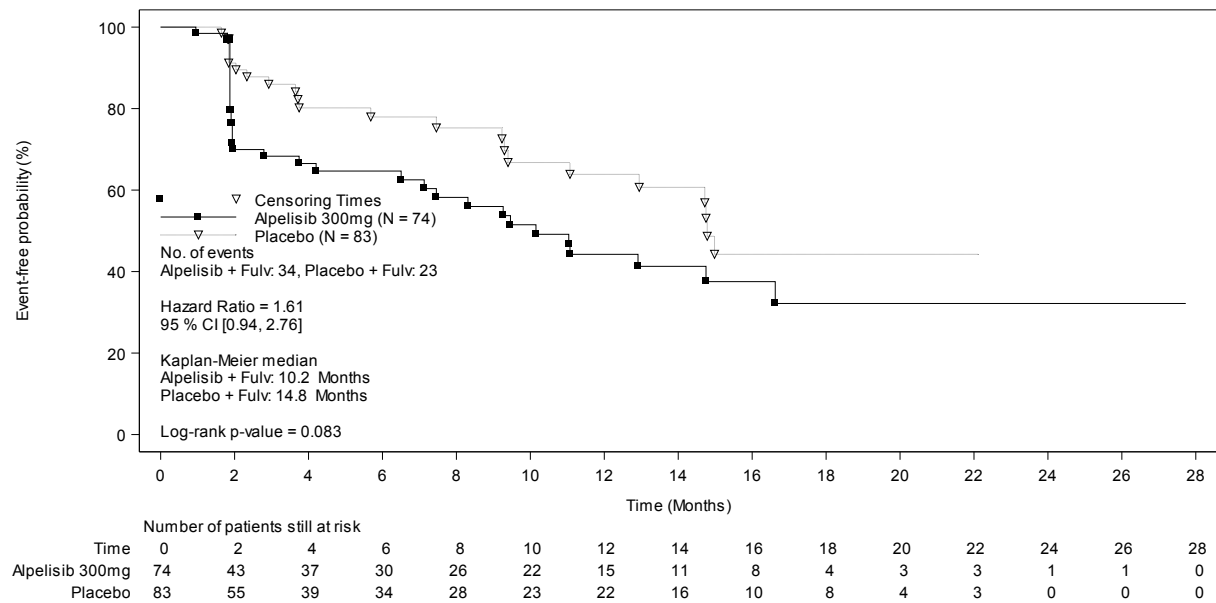


Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 7 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Alter ≥ 65 Jahre (Datenschnitt 12. Juni 2018)

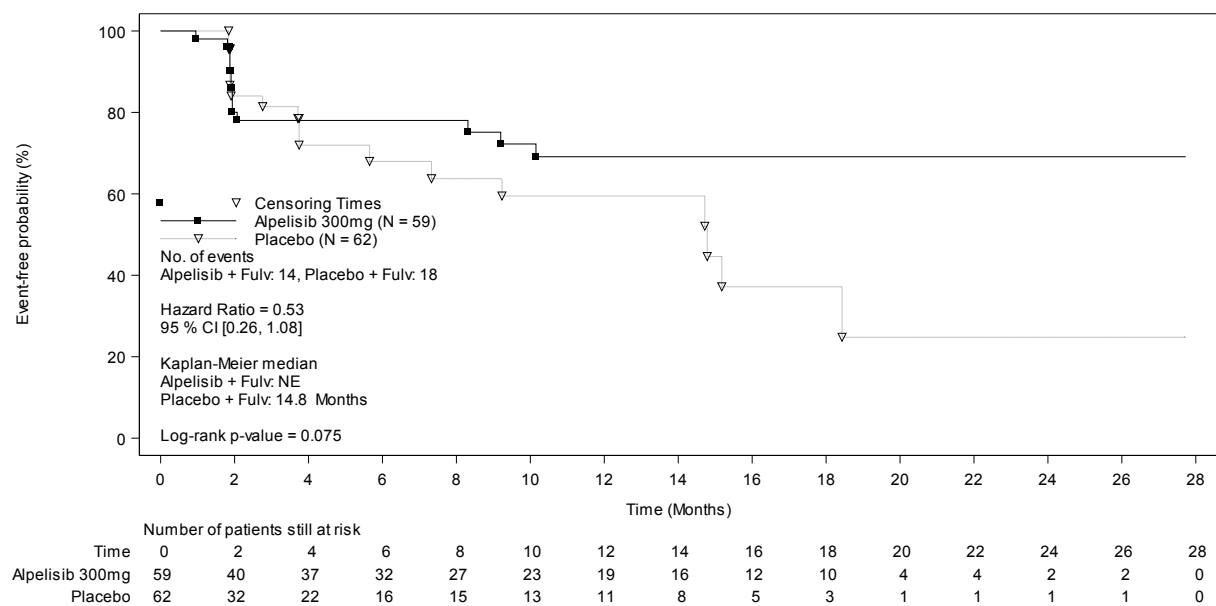


Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 7 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe vorherige Therapie mit Tamoxifen „ja“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

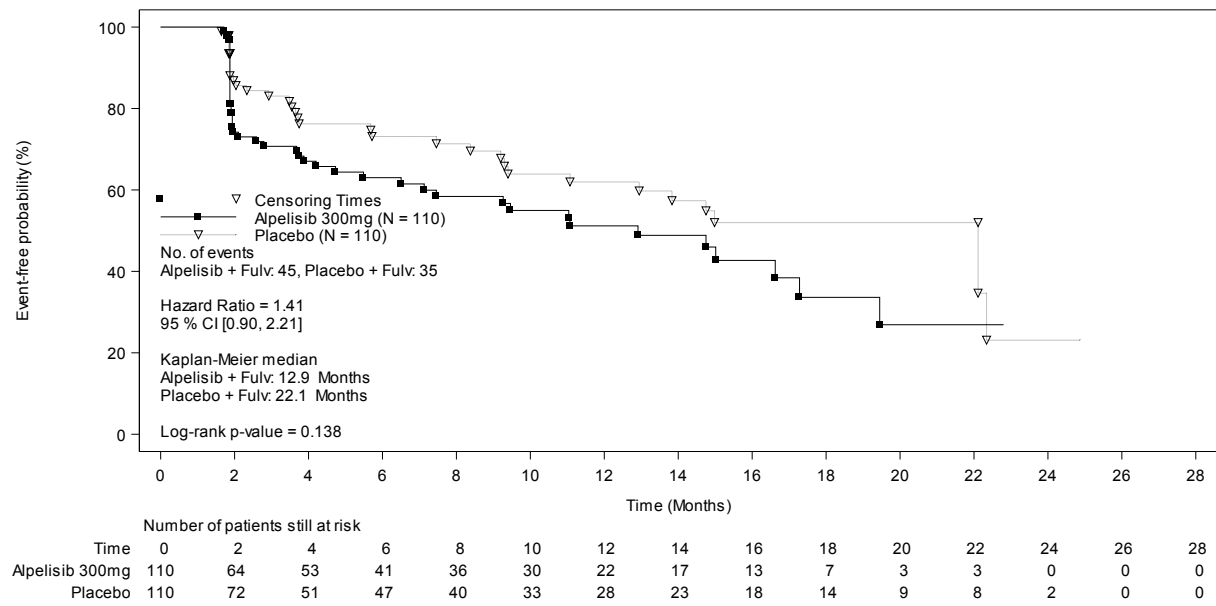


Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 7 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe vorherige Therapie mit Tamoxifen „nein“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

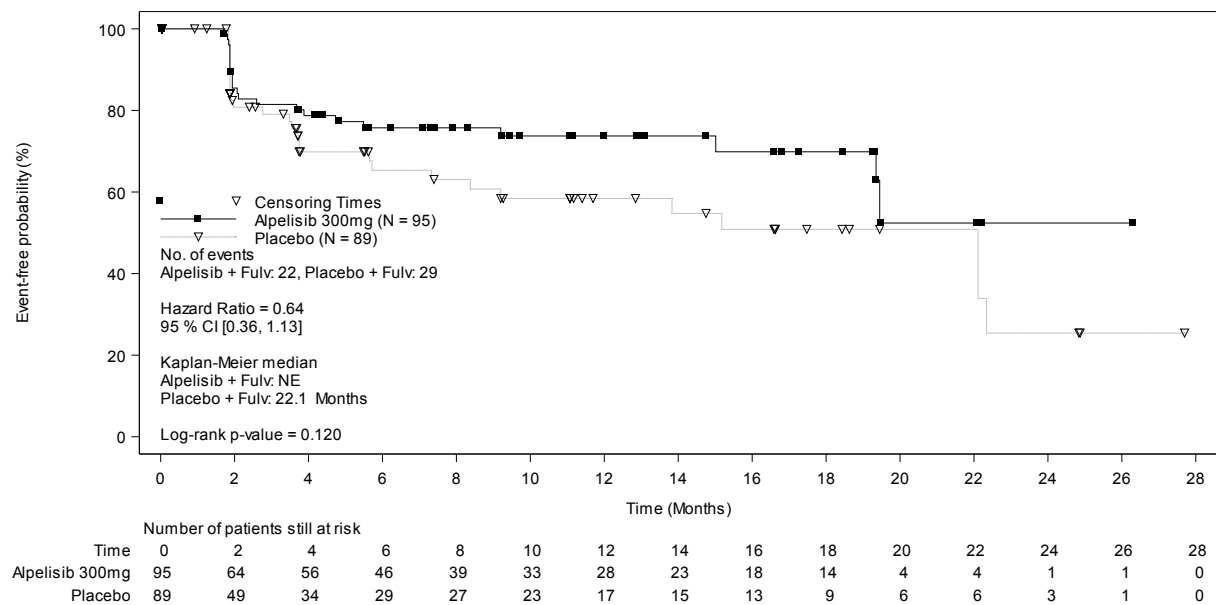


Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Alter < 65 Jahre (Datenschnitt 12. Juni 2018)

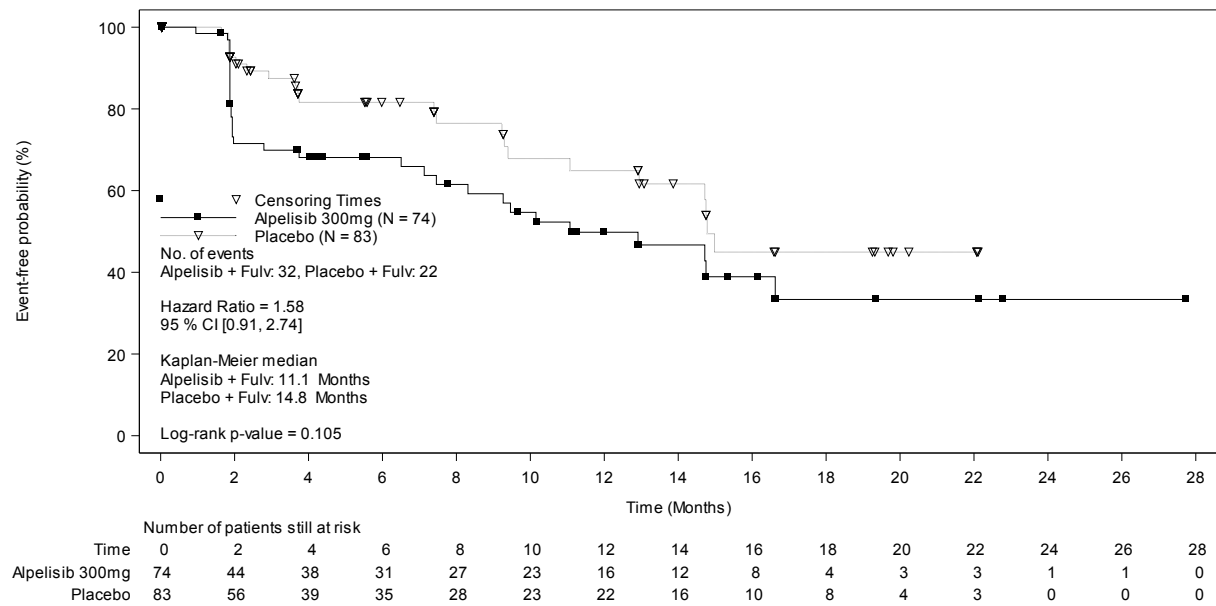


Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Alter ≥ 65 Jahre (Datenschnitt 12. Juni 2018)

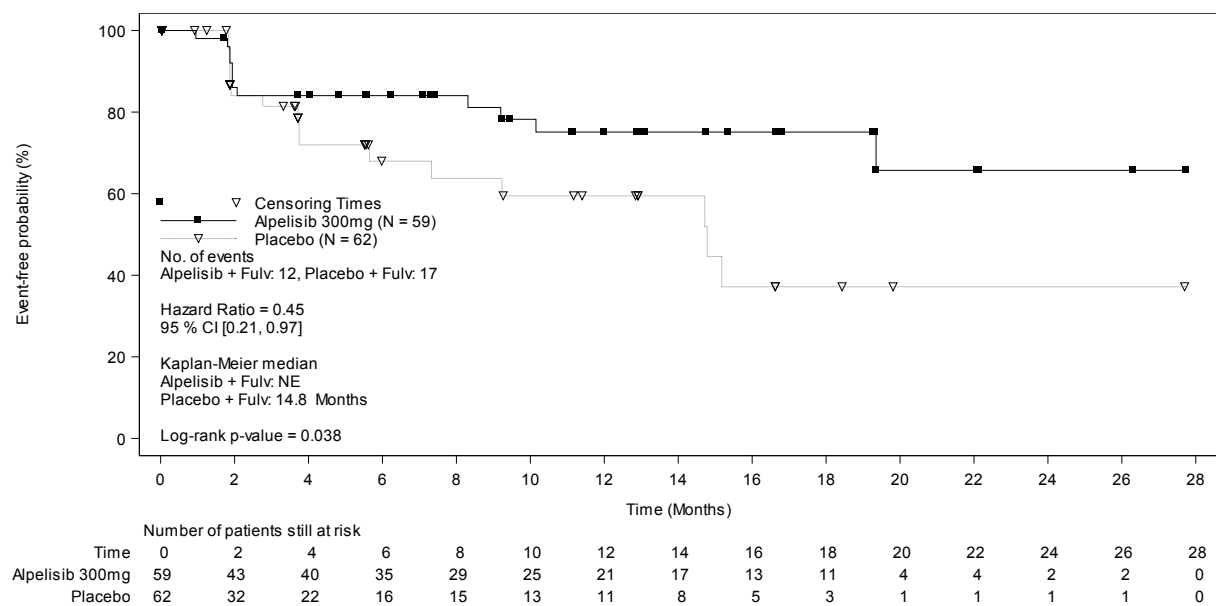


Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe vorherige Therapie mit Tamoxifen „ja“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

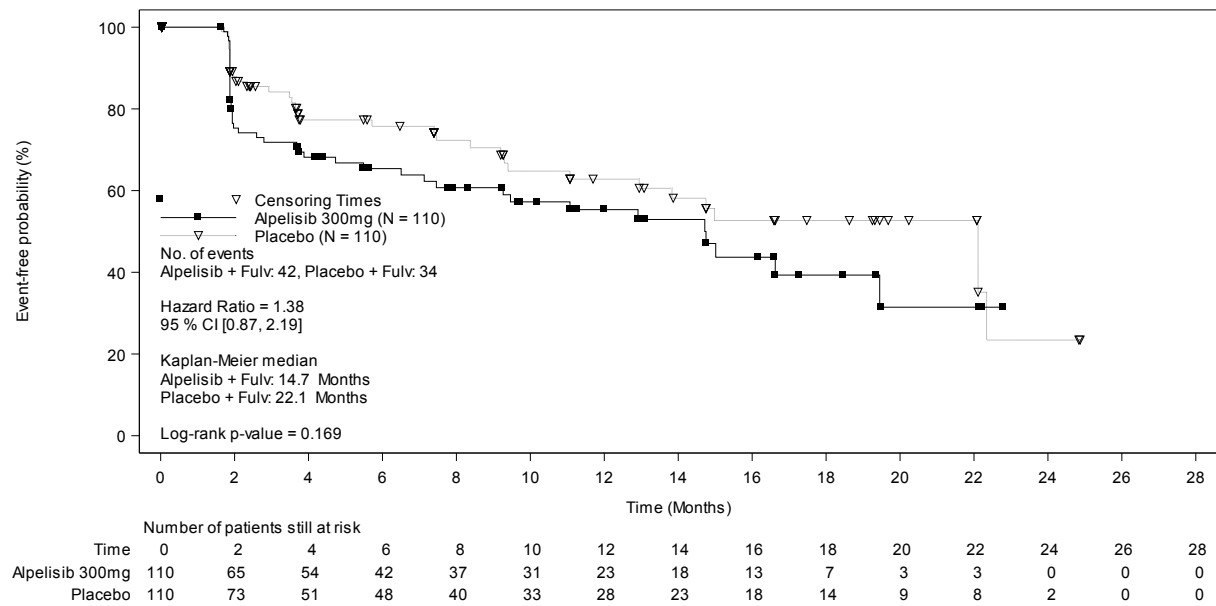


Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe vorherige Therapie mit Tamoxifen „nein“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

4.7.3.6 Subgruppenanalysen zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – 1. Datenschnitt

Tabelle 4-38: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesundheitsbezogenen Lebensqualität EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen

Endpunkt Merkmal Subgruppe 1. Datenschnitt 12. Juni 2018	IA- Test p- Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität**: EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion						
ECOG-PS	0,010					
0		112	19,4 [14,7; n.e.] 34 (30,4)	113	24,8 [19,7; n.e.] 23 (20,4)	1,36 [0,79; 2,33] 0,261
1		56	n.e. [12,9; n.e.] 12 (21,4)	58	7,5 [4,7; 16,6] 25 (43,1)	0,48 [0,23; 0,97] 0,035

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

Endpunkt Merkmal Subgruppe 1. Datenschnitt 12. Juni 2018	IA- Test P- Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Vorherige Tamoxifen- Therapie	0,010					
Nein		110	14,7 [9,2; n.e.] 38 (34,5)	110	19,7 [13,8; n.e.] 33 (30,0)	1,26 [0,78; 2,02] 0,330
Ja		59	n.e. [19,4; n.e.] 8 (13,6)	62	16,6 [5,7; n.e.] 16 (25,8)	0,31 [0,13; 0,75] 0,007
Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität**: EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion						
ECOG-PS	2,83*10 ⁻⁴					
0		112	18,5 [11,1; 26,3] 42 (37,5)	113	24,8 [19,3; n.e.] 23 (20,4)	1,69 [1,01; 2,84] 0,042
1		56	17,3 [12,9; n.e.] 15 (26,8)	58	3,7 [3,3; 12,9] 31 (53,4)	0,40 [0,21; 0,76] 0,004
PIK3CA- Mutation	0,049					
E542K		20	22,1 [5,6; 26,3] 6 (30,0)	29	3,8 [2,4; n.e.] 14 (48,3)	0,30 [0,09; 1,07] 0,049
E545X		45	18,5 [11,1; n.e.] 11 (24,4)	43	13,9 [7,3; n.e.] 15 (34,9)	0,67 [0,31; 1,47] 0,317
H1047X		92	16,6 [11,1; n.e.] 36 (39,1)	81	22,1 [13,8; n.e.] 21 (25,9)	1,52 [0,87; 2,64] 0,134
PIK3CA- Mutation nach Lokalisation	0,021					
Exon 20		92	16,6 [11,1; n.e.] 36 (39,1)	81	22,1 [13,8; n.e.] 21 (25,9)	1,52 [0,87; 2,64] 0,134
Exon 9		68	22,1 [14,3; 26,3] 18 (26,5)	77	11,7 [3,8; n.e.] 30 (39,0)	0,52 [0,28; 0,97] 0,036
Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität**: EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion						
ECOG-PS	0,047					
0		112	26,3 [11,2; n.e.] 35 (31,3)	113	n.e. [16,6; n.e.] 21 (18,6)	1,45 [0,84; 2,50] 0,180
1		56	17,1 [5,5; n.e.] 18 (32,1)	58	9,2 [3,7; 13,1] 26 (44,8)	0,61 [0,31; 1,18] 0,127

Endpunkt Merkmal Subgruppe 1. Datenschnitt 12. Juni 2018	IA- Test p- Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	
* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable ** Eine Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt. † HR und das dazugehörige 95 %-KI für Alpelisib versus Placebo basierend auf Wald-Test zum Cox-Regressionsmodell; p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test. Cox-Regression und Logrank-Test jeweils stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein). ‡ Die mediane Zeit bis zum Ereignis und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht						

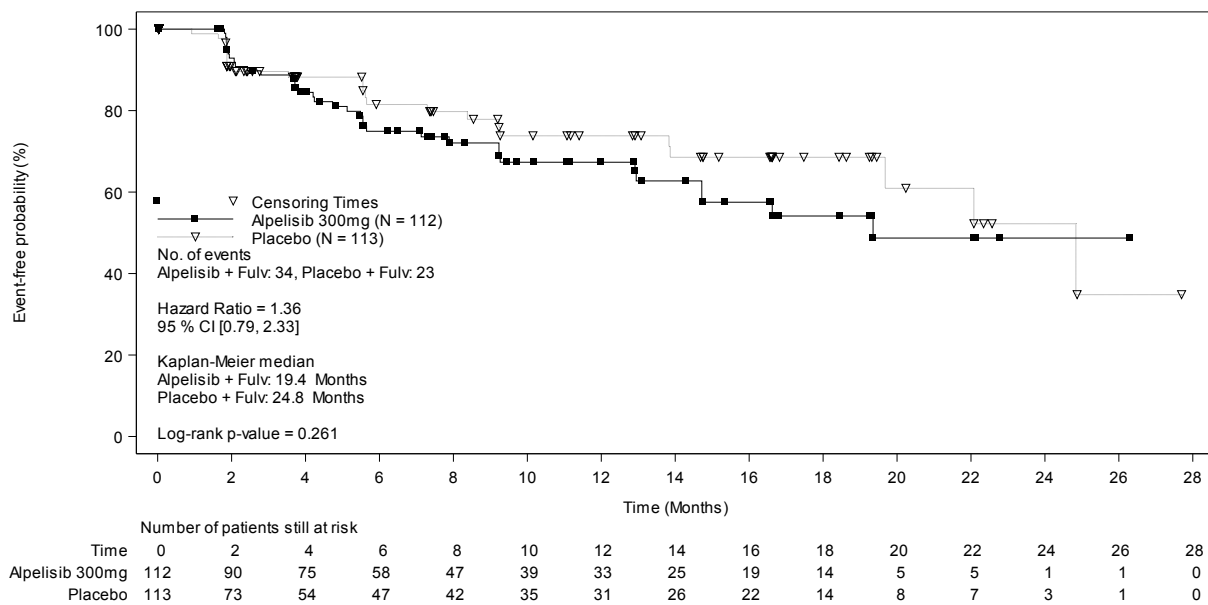


Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe EORTC PS „0“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

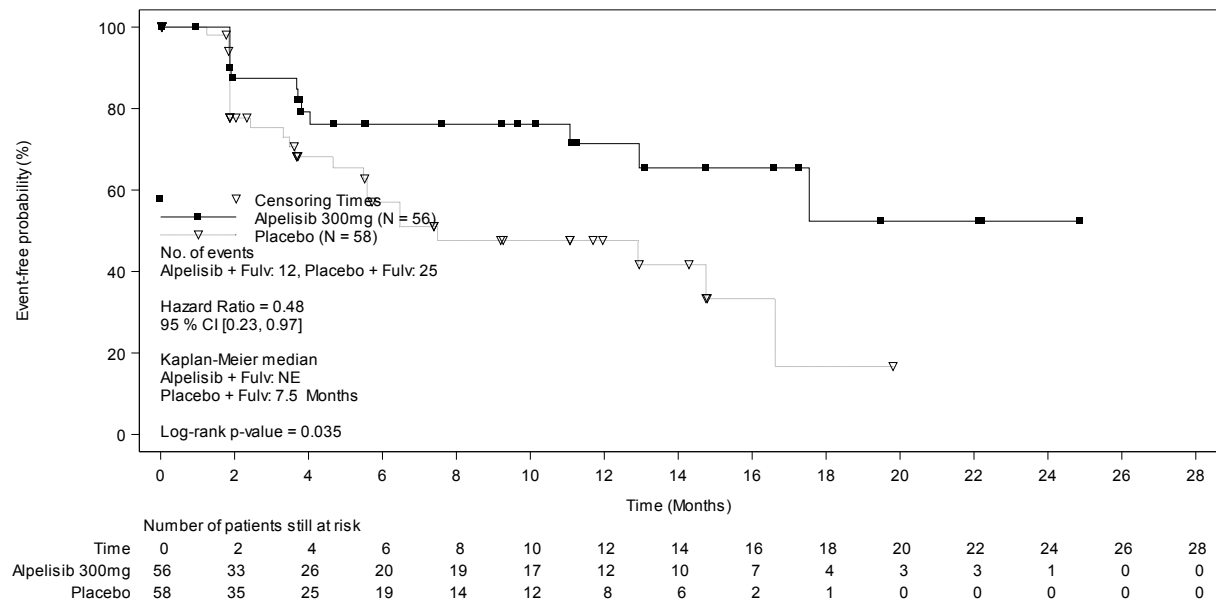


Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe EORTC PS „1“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

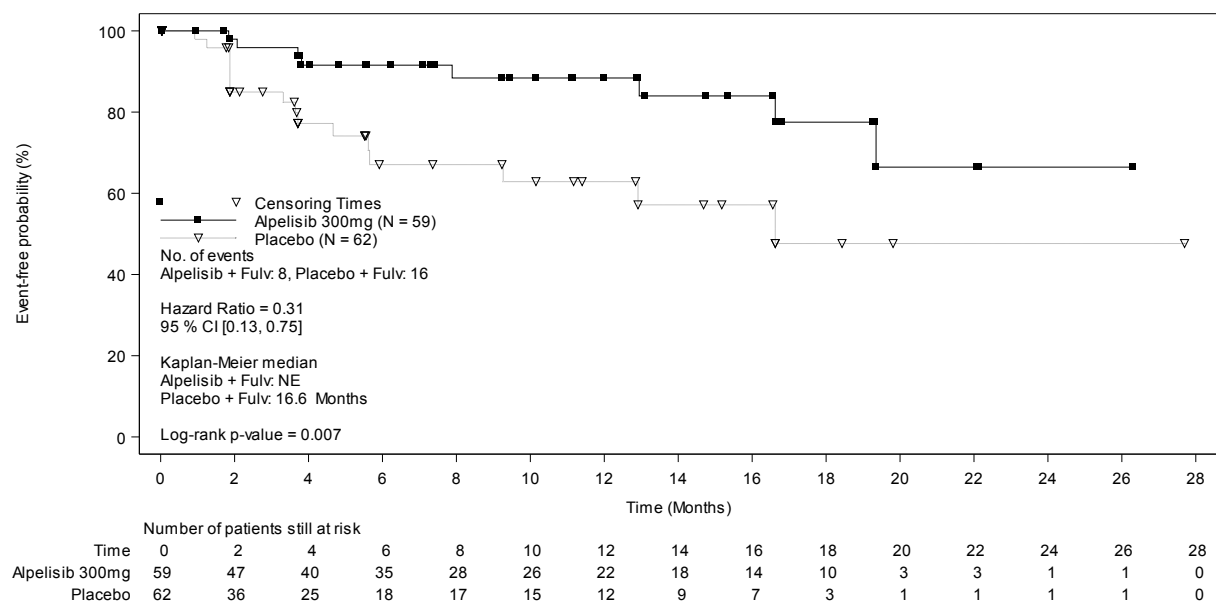


Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Vorherige Tamoxifen-Therapie „ja“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

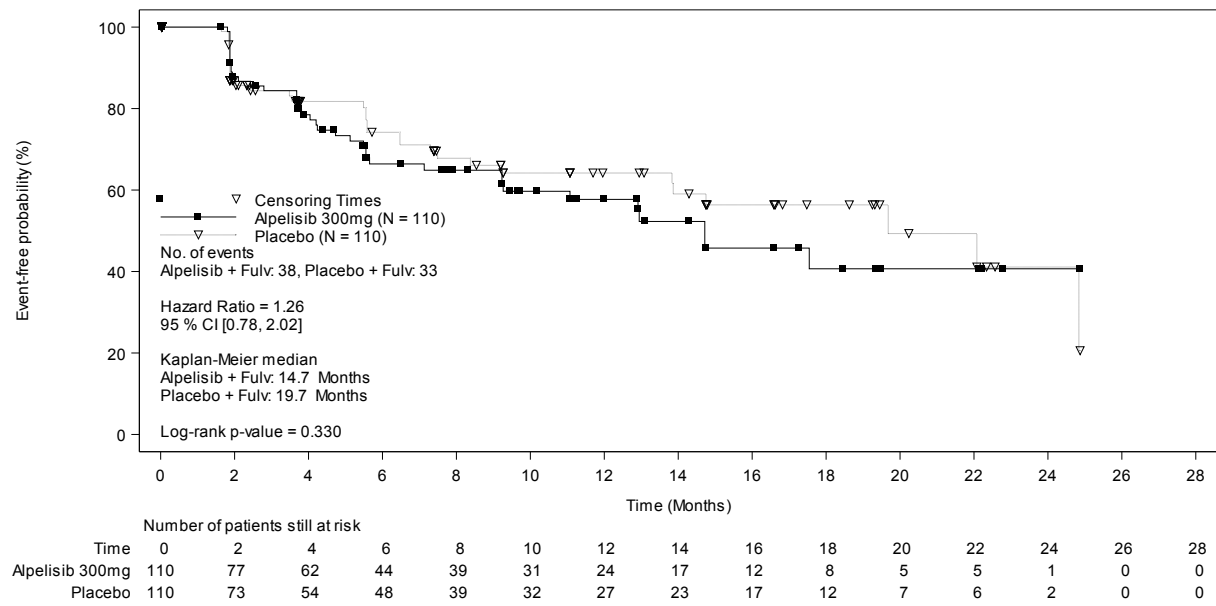


Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Vorherige Tamoxifen-Therapie „nein“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

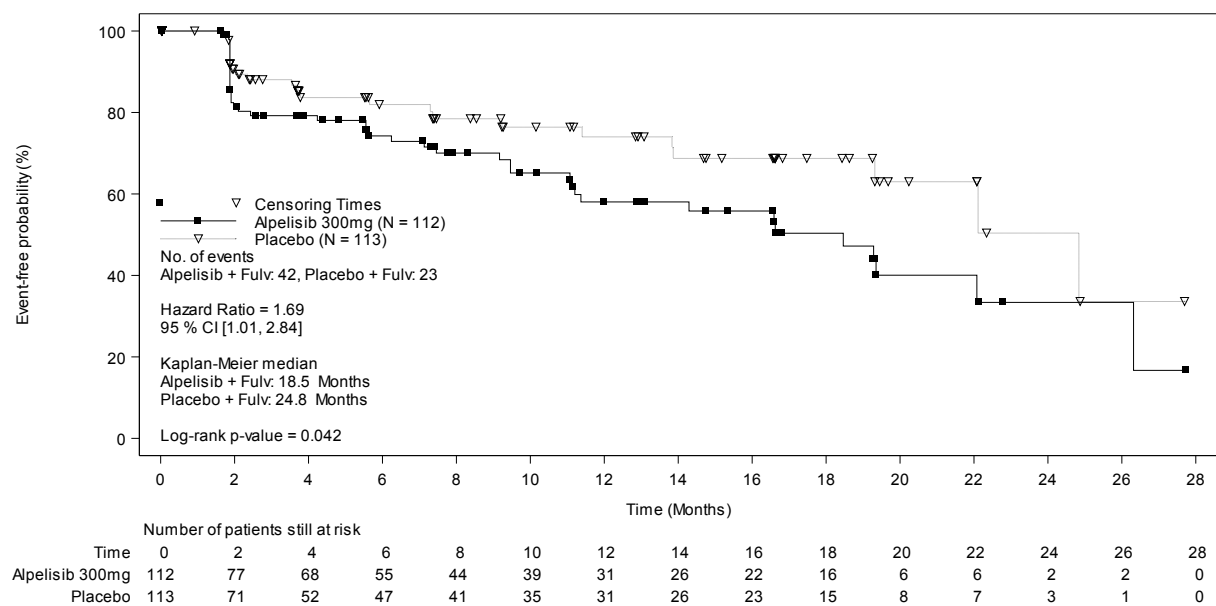


Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe EORTC PS „0“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

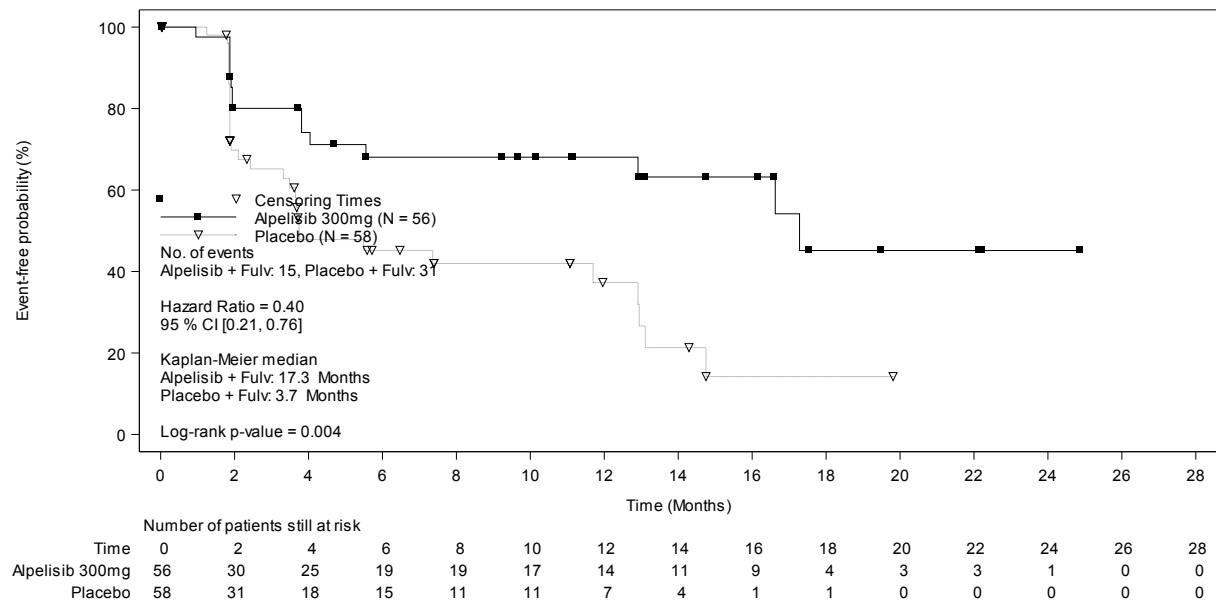


Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe EORTC PS „1“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

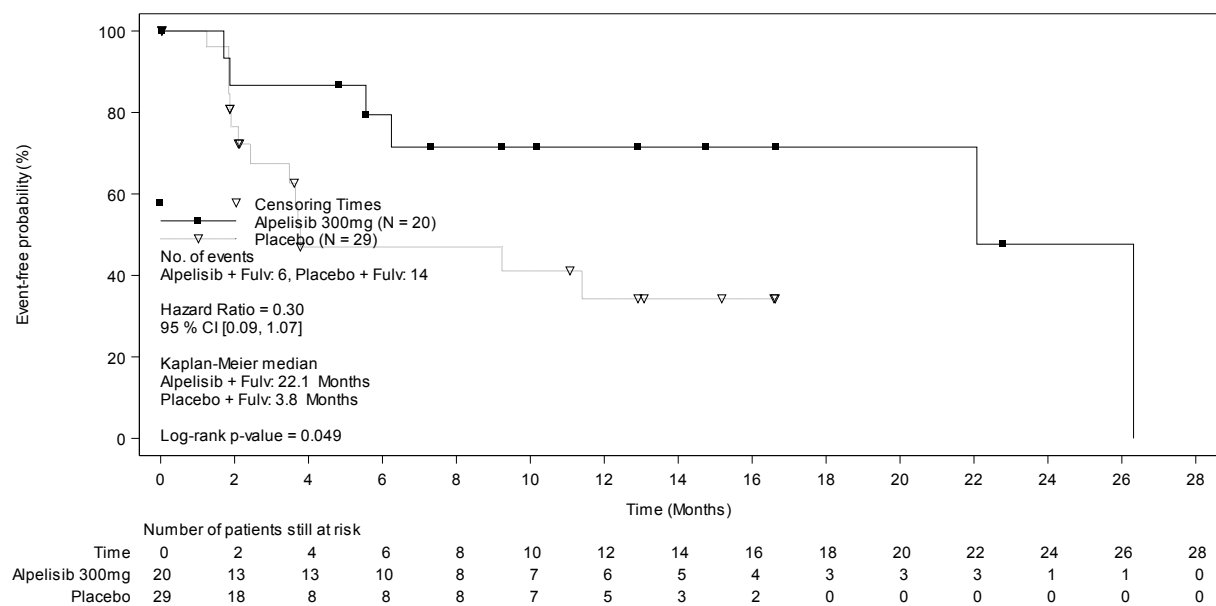


Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe PIK3CA-Mutation „E542K“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

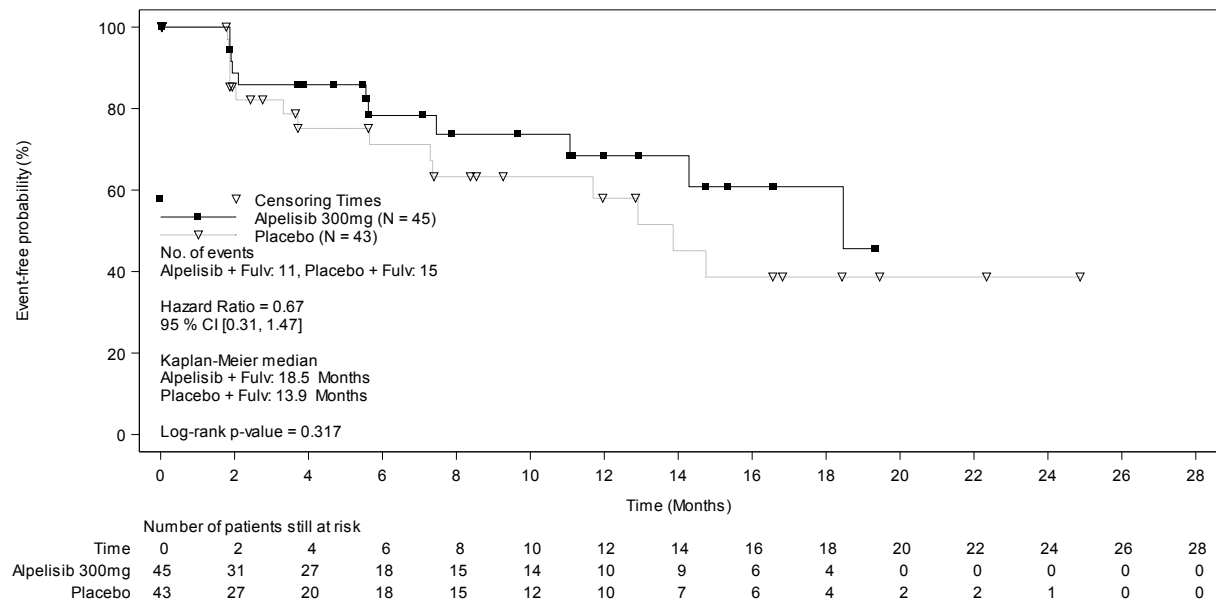


Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe PIK3CA-Mutation „E545X“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

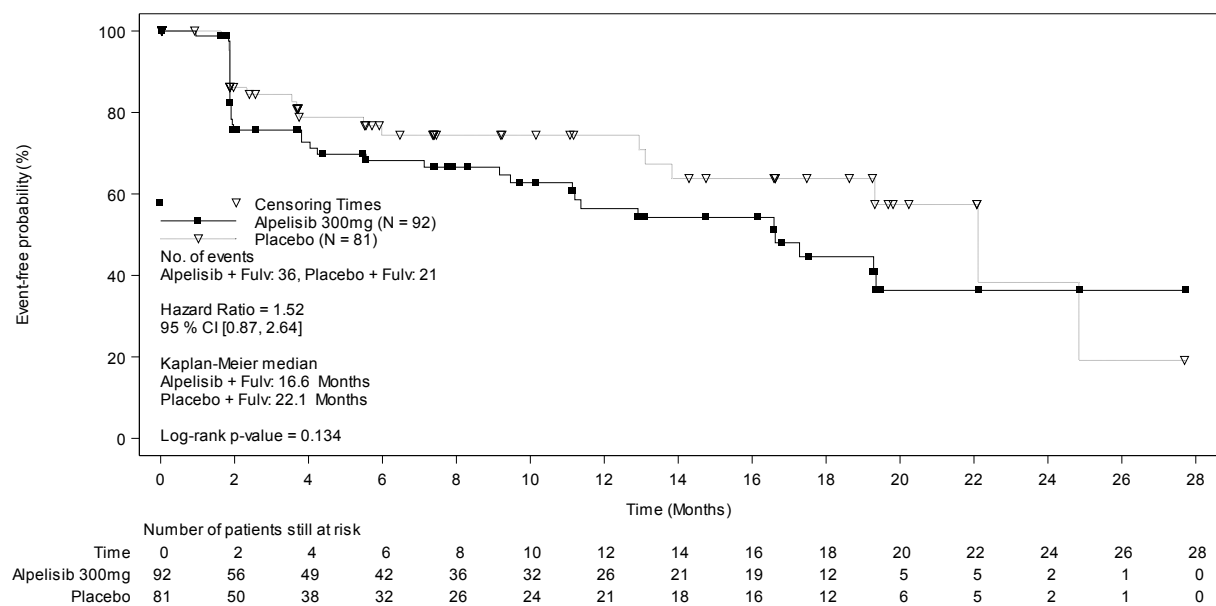


Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe PIK3CA-Mutation „H1047X“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

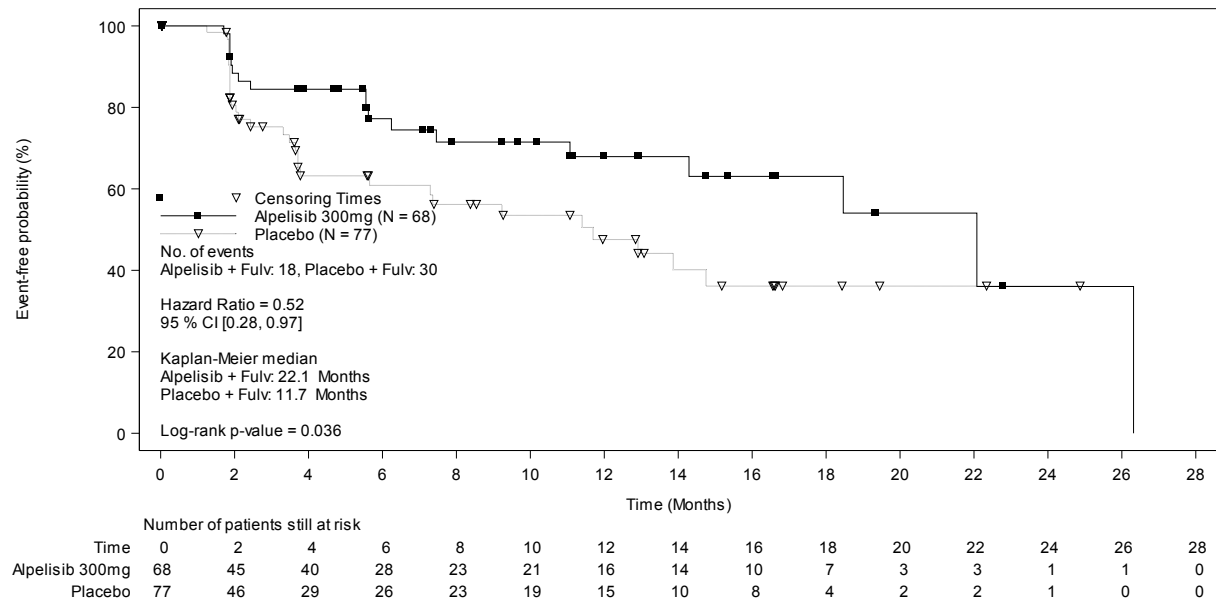


Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe PIK3CA-Mutation nach Lokalisation „Exon 9“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

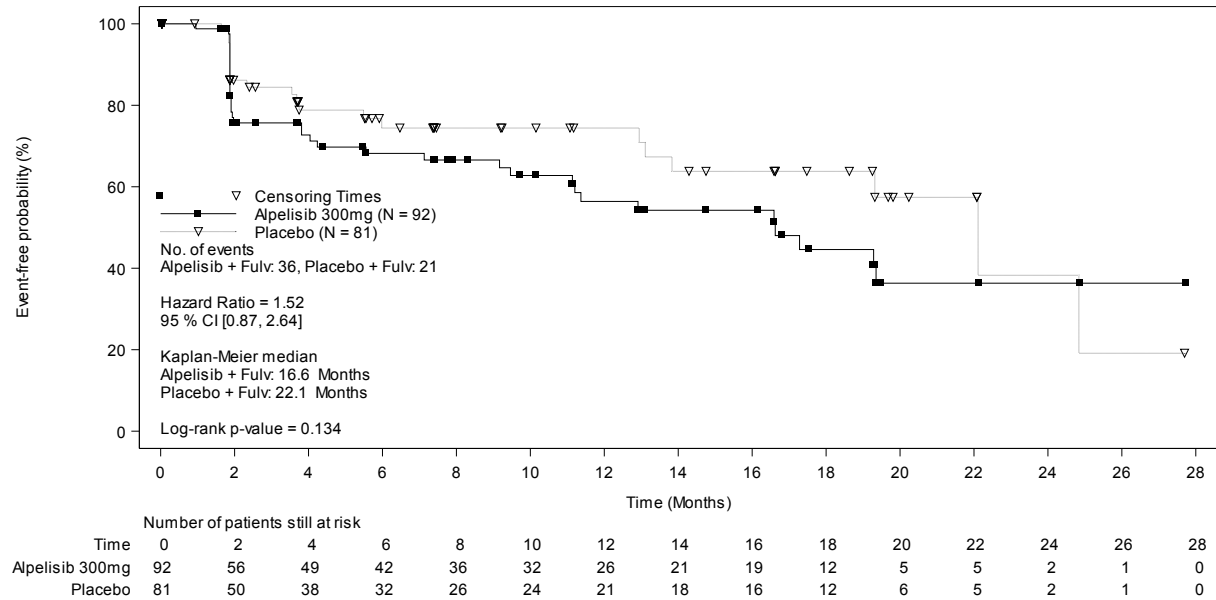


Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe PIK3CA-Mutation nach Lokalisation „Exon 20“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

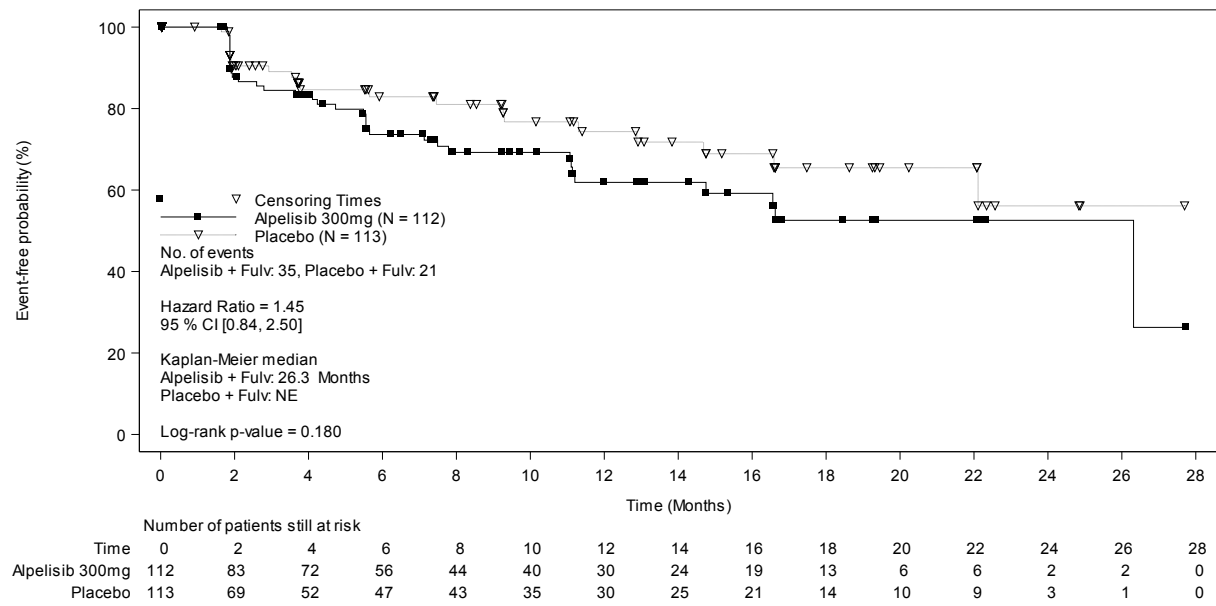


Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe EORTC PS „0“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

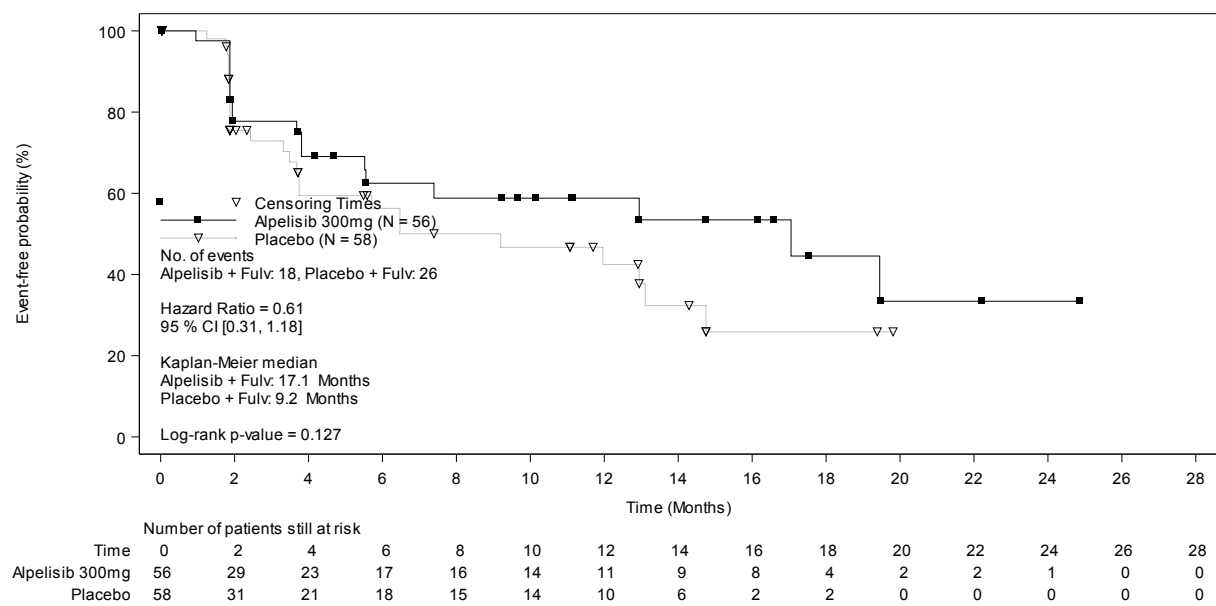


Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe EORTC PS „1“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

4.7.3.7 Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – 1. Datenschnitt

Tabelle 4-39: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads: Ergebnisse der Subgruppen mit signifikantem Interaktionsterm

Endpunkt Merkmal Subgruppe 1. Datenschnitt 12. Juni 2018	IA-Test p-Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %-KI] ‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis						
Art der Metastasen: nur Knochen	0,008					
Nein		127	0,2 [0,1; 0,3] 126 (99,2)	136	0,5 [0,4; 0,6] 119 (87,5)	2,94 [2,21; 3,90] <0,001
Ja		42	0,3 [0,2; 0,3] 42 (100)	35	0,5 [0,2; 0,5] 33 (94,3)	1,49 [0,93; 2,40] 0,091
Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad 3/4)						
Keine Subgruppe mit p-Wert <0,05						
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis						
Keine Subgruppe mit p-Wert <0,05						
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis, dass zum Therapieabbruch führte**						
Keine Subgruppe mit p-Wert <0,05						
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Erkrankungen des Nervensystems						
Ethnie	0,024					
Weiß		117	14,7 [7,4; n.e.] 49 (41,9)	108	n.e. [9,6; n.e.] 29 (26,9)	1,49 [0,94; 2,36] 0,085
Asiatisch		34	12,1 [3,7; 17,1] 17 (50,0)	40	n.e. [n.e.; n.e.] 6 (15,0)	4,36 [1,69; 11,29] 0,001
Schwarz/afro- amerikanisch		1	1,1 [n.e.; n.e.] 1 (100)	3	0,2 [0,1; 1,4] 3 (100)	k. A.

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

Endpunkt Merkmal Subgruppe 1. Datenschnitt 12. Juni 2018	IA-Test p-Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Andere		17	n.e. [4,3; n.e.] 5 (29,4)	20	5,7 [1,7; n.e.] 10 (50,0)	0,57 [0,18; 1,79] 0,335
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Psychiatrische Störungen						
Keine Subgruppe mit p-Wert <0,05						
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Augenerkrankungen						
Keine Subgruppe mit p-Wert <0,05						
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Gastrointestinale Erkrankungen						
Alter	0,049					
<75 Jahre		149	0,4 [0,3; 0,6] 128 (85,9)	145	6,0 [3,6; 13,2] 75 (51,7)	2,79 [2,08; 3,74] <0,001
≥ 75 Jahre		20	0,3 [0,1; 0,5] 18 (90,0)	26	20,2 [10,6; n.e.] 8 (30,8)	6,21 [2,41; 16,04] <0,001
Ethnie	0,045					
Weiß		117	0,4 [0,3; 0,8] 99 (84,6)	108	9,3 [3,7; n.e.] 49 (45,4)	2,92 [2,05; 4,15] <0,001
Asiatisch		34	0,2 [0,2; 0,4] 31 (91,2)	40	n.e. [5,7; n.e.] 17 (42,5)	5,71 [2,85; 11,41] <0,001
Schwarz/afro- amerikanisch		1	7,5 [n.e.; n.e.] 1 (100)	3	0,6 (0,1; 0,8) 3 (100)	n.d.
Andere		17	0,5 [0,0; 1,6] 15 (88,2)	20	3,6 [0,4; 8,5] 14 (70,0)	2,61 [1,12; 6,07] 0,024
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Baseline- ECOG-PS	0,038					
0		112	1,3 [0,7; 3,2] 76 (67,9)	113	14,4 [5,4; n.e.] 49 (43,4)	2,05 [1,43; 2,95] <0,001
1		56	3,8 [0,8; n.e.] 30 (53,6)	57	9,4 [1,0; 20,2] 28 (49,1)	1,18 [0,69; 2,01] 0,543
PIK3CA- Mutation	0,037					

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

Endpunkt Merkmal Subgruppe 1. Datenschnitt 12. Juni 2018	IA-Test p-Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	
E542K		20	12,3 [0,7; n.e.] 8 (40,0)	29	5,3 [1,0; 21,8] 16 (55,2)	0,79 [0,33; 1,90] 0,606
E545X		45	1,7 [0,7; 9,0] 30 (66,7)	43	17,2 [3,8; n.e.] 19 (44,2)	1,87 [1,04; 3,36] 0,033
H1047X		92	1,2 [0,7; 5,6] 60 (65,2)	80	14,4 [2,8; n.e.] 36 (45,0)	1,91 [1,25; 2,93] 0,002
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Untersuchungen						
Keine Subgruppe mit p-Wert <0,05						
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Alter	0,046					
<75 Jahre		149	0,5 [0,4; 1,0] 118 (79,2)	145	n.e. [n.e.; n.e.] 42 (29,0)	4,59 [3,20; 6,57] <0,001
≥ 75 Jahre		20	0,3 [0,2; 1,0] 18 (90,0)	26	n.e. [9,2; n.e.] 4 (15,4)	24,38 [5,51; 107,82] <0,001
Region	0,002					
Europa		86	1,0 [0,5; 1,9] 63 (73,3)	86	n.e. [10,2; n.e.] 22 (25,6)	4,58 [2,79; 7,51] <0,001
Asien		32	0,3 [0,3; 0,5] 31 (96,9)	38	n.e. [n.e.; n.e.] 6 (15,8)	14,60 [5,91; 36,11] <0,001
Lateinamerika		14	0,3 [0,3; 0,9] 11 (78,6)	17	n.e. [n.e.; n.e.] 3 (17,6)	6,40 [1,71; 23,97] 0,002
Nordamerika		19	0,5 [0,3; 5,6] 16 (84,2)	24	6,4 [1,4; n.e.] 13 (54,2)	2,08 [0,93; 4,65] 0,065
Andere		18	0,3 [0,3; 2,7] 15 (83,3)	6	9,3 [8,3; 9,3] 2 (33,3)	8,45 [1,07; 67,00] 0,017
Vorherige Therapie mit Tamoxifen	0,028					
Nein		110	0,5 [0,3; 0,5] 95 (86,4)	110	n.e. [n.e.; n.e.] 28 (25,5)	7,54 [4,83; 11,76] <0,001
Ja		59	1,0 [0,3; 5,6] 41 (69,5)	61	n.e. [9,3; n.e.] 18 (29,5)	3,07 [1,76; 5,37] <0,001
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Hyperglykämie						

Endpunkt Merkmal Subgruppe 1. Datenschnitt 12. Juni 2018	IA-Test p-Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Region	0,031					
Europa		86	1,4 [0,9; 4,6] 54 (62,8)	86	n.e. [n.e.; n.e.] 6 (7,0)	13,47 [5,77; 31,44] <0,001
Asien		32	0,5 [0,3; 2,8] 25 (78,1)	38	n.e. [n.e.; n.e.] 2 (5,3)	24,04 [5,65; 102,37] <0,001
Lateinamerika		14	0,3 [0,3; 0,9] 11 (78,6)	17	n.e. [n.e.; n.e.] 1 (5,9)	17,42 [2,17; 139,52] <0,001
Nordamerika		19	n.e. [0,5; n.e.] 8 [42,1]	24	n.e. [n.e.; n.e.] 5 (20,8)	2,47 [0,79; 7,67] 0,106
Andere		18	1,2 [0,3; n.e.] 12 (66,7)	6	n.e. [8,3; n.e.] 1 (16,7)	7,35 [0,91; 59,30] 0,031
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Übelkeit						
Endokrin- resistent vs. - sensitiv	0,027					
Primär resistent		23	n.e. [1,3; n.e.] 7 (30,4)	22	n.e. [0,6; n.e.] 8 (36,4)	0,62 [0,20; 1,90] 0,391
Sekundär resistent		120	5,8 [1,7; n.e.] 61 (50,8)	127	n.e. [n.e.; n.e.] 25 (19,7)	3,32 [2,08; 5,31] <0,001
Sensitiv		20	n.e. [1,5; n.e.] 7 (35,0)	19	n.e. [n.e.; n.e.] 1 (5,3)	7,28 [0,89; 59,50] 0,030
Anzahl Metastasen- Lokalisationen	0,007					
< 3		121	n.e. [6,5; n.e.] 51 (42,1)	112	n.e. [n.e.; n.e.] 28 (25,0)	1,93 [1,21; 3,07] 0,005
≥ 3		48	3,7 [0,3; n.e.] 26 (54,2)	59	n.e. [n.e.; n.e.] 6 (10,2)	8,15 [3,12; 21,30] <0,001
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Appetitabnahme						
Baseline- ECOG-PS	0,049					
0		112	n.e. [n.e.; n.e.] 35 (31,3)	113	n.e. [n.e.; n.e.] 4 (3,5)	9,64 [3,43; 27,15] <0,001
1		56	n.e. [4,2; n.e.] 21 (37,5)	57	n.e. [n.e.; n.e.] 9 (15,8)	2,55 [1,16; 5,64] 0,017

Endpunkt Merkmal Subgruppe 1. Datenschnitt 12. Juni 2018	IA-Test p-Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Endokrin- resistent vs. - sensitiv	0,039					
Primär resistent		23	n.e. [n.e.; n.e.] 5 (21,7)	22	n.e. [5,0; n.e.] 4 (18,2)	1,04 [0,27; 3,95] 0,970
Sekundär resistent		120	n.e. [n.e.; n.e.] 43 (35,8)	127	n.e. [n.e.; n.e.] 7 (5,5)	7,71 [3,46; 17,18] <0,001
Sensitiv		20	n.e. [6,8; n.e.] 5 (25,0)	19	n.e. [n.e.; n.e.] 2 (10,5)	2,28 [0,44; 11,82] 0,313
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Exanthem/Hautausschlag						
Vorherige Therapie mit CDK4/6- Inhibitor	0,018					
Nein		160	n.e. [10,9; n.e.] 64 (40,0)	160	n.e. [23,5; n.e.] 8 (5,0)	9,78 [4,68; 20,40] <0,001
Ja		9	n.e. [0,3; n.e.] 3 (33,3)	11	n.e. [0,5; n.e.] 3 (27,3)	1,11 [0,22; 5,52] 0,898
Viszerale Erkrankung	0,029					
Nein		76	n.e. [n.e.; n.e.] 23 (30,3)	72	n.e. [n.e.; n.e.] 7 (9,7)	3,54 [1,52; 8,26] 0,002
Ja		93	9,5 [1,4; n.e.] 44 (47,3)	99	n.e. [n.e.; n.e.] 4 (4,0)	15,08 [5,39; 42,17] <0,001
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Stomatitis						
Lungen- metastasen	0,041					
Nein		112	n.e. [n.e.; n.e.] 31 (27,7)	103	n.e. [n.e.; n.e.] 3 (2,9)	10,68 [3,26; 34,96] <0,001
Ja		57	n.e. [n.e.; n.e.] 14 (24,6)	68	n.e. [n.e.; n.e.] 8 (11,8)	2,33 [0,97; 5,61] 0,052
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe						
Viszerale Erkrankung	0,014					
Nein		76	4,5 [2,0; 11,6] 43 (56,6)	72	24,9 [23,4; 24,9] 14 (19,4)	3,75 [2,04; 6,87] <0,001
Ja		93	7,7 [1,9; 14,5] 49 (52,7)	99	n.e. [n.e.; n.e.] 5 (5,1)	15,64 [6,15; 39,76] <0,001

Endpunkt Merkmal Subgruppe	IA-Test p-Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	
1. Datenschnitt 12. Juni 2018						
Lungen- und/ oder Leber- metastasen	0,033					
Nein		85	2,8 [1,7; 7,1] 52 (61,2)	86	24,9 [23,4; 24,9] 16 (18,6)	4,36 [2,48; 7,67] <0,001
Ja		84	8,5 [4,4; n.e.] 40 (47,6)	85	n.e. [n.e.; n.e.] 3 (3,5)	17,53 [5,40; 56,85] <0,001
Leber- metastasen	0,020					
Nein		120	7,1 [2,8; 21,9] 61 (50,8)	118	24,9 [23,4; n.e.] 18 (15,3)	4,40 [2,59; 7,46] <0,001
Ja		49	4,1 [1,3; 7,7] 31 (63,3)	53	n.e. [n.e.; n.e.] 1 (1,9)	45,01 [6,11; 331,63] <0,001
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Progesteron- Rezeptorstatus	0,029					
Positive		120	n.e. [n.e.; n.e.] 20 (16,7)	131	n.e. [n.e.; n.e.] 1 (0,8)	23,02 [3,09; 171,55] <0,001
Negativ		46	n.e. [n.e.; n.e.] 3 (6,5)	38	n.e. [n.e.; n.e.] 2 (5,3)	1,31 [0,22; 7,82] 0,770
Östrogen- und Progesteron- Rezeptorstatus	0,031					
Beide positiv		118	n.e. [n.e.; n.e.] 19 (16,1)	131	n.e. [n.e.; n.e.] 1 (0,8)	22,14 [2,96; 165,44] <0,001
Positiv/negativ		46	n.e. [n.e.; n.e.] 3 (6,5)	38	n.e. [n.e.; n.e.] 2 (5,3)	1,31 [0,22; 7,82] 0,770
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Hyperglykämie						
Region	0,036					
Europa		86	1,4 [0,6; 4,6] 55 (64,0)	86	n.e. [n.e.; n.e.] 8 (9,3)	9,96 [4,72; 20,99] <0,001
Asien		32	0,4 [0,3; 1,0] 26 (81,3)	38	n.e. [n.e.; n.e.] 2 (5,3)	27,43 [6,43; 117,09] <0,001
Lateinamerika		14	0,3 [0,3; 0,9] 11 (78,6)	17	n.e. [n.e.; n.e.] 1 (5,9)	17,42 [2,17; 139,52] <0,001
Nordamerika		19	n.e. [0,5; n.e.]	24	n.e. [n.e.; n.e.]	2,47 [0,79; 7,67]

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

Endpunkt Merkmal Subgruppe 1. Datenschnitt 12. Juni 2018	IA-Test p-Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %-KI] ‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	
			8 (42,1)		5 (20,8)	0,106
Andere		18	1,2 [0,3; 6,5] 13 (72,2)	6	n.e. [8,3; n.e.] 1 (16,7)	6,73E7 [0,00; n.e.] 0,005
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Gastrointestinale Toxizität						
Endokrin- resistent vs. - sensitiv	0,012					
Primär resistent		23	0,5 [0,2; n.e.] 15 (65,2)	22	1,8 [0,4; n.e.] 12 (54,5)	1,17 [0,53; 2,59] 0,708
Sekundär resistent		120	0,5 [0,3; 1,4] 91 (75,8)	127	n.e. [17,8; n.e.] 38 (29,9)	4,06 [2,75; 5,99] <0,001
Sensitiv		20	2,0 [0,4; 21,9] 14 (70,0)	19	n.e. [n.e.; n.e.] 1 (5,3)	18,32 [2,39; 140,65] <0,001
Anzahl Metastasen- Lokalisationen	0,032					
< 3		121	1,3 [0,5; 1,8] 88 (72,7)	112	n.e. [13,5; n.e.] 39 [34,8]	2,93 [2,00; 4,30] <0,001
≥ 3		48	0,3 [0,2; 1,2] 36 (75,0)	59	n.e. [17,8; n.e.] 12 (20,3)	6,80 [3,43; 13,52] <0,001
<p>* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable</p> <p>** Therapieabbruch definiert als Beendigung der Therapie mit Alpelisib bzw. Placebo und/oder Fulvestrant, d. h. eine Beendigung der Fulvestrant-Behandlung unter Fortführung der Alpelisib- bzw. Placebo-Behandlung war im Rahmen der Studie ebenso gestattet wie die Beendigung der Alpelisib- bzw. Placebo-Behandlung unter Fortführung der Fulvestrant-Behandlung.</p> <p>† HR und das dazugehörige 95 %-KI für Alpelisib versus Placebo basierend auf Wald-Test zum Cox-Regressionsmodell; p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test. Cox-Regression und Logrank-Test jeweils stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).‡ Die mediane Zeit bis zum Ereignis und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt.</p> <p>Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; KI, Konfidenzintervall; n.e.; nicht erreicht</p>						

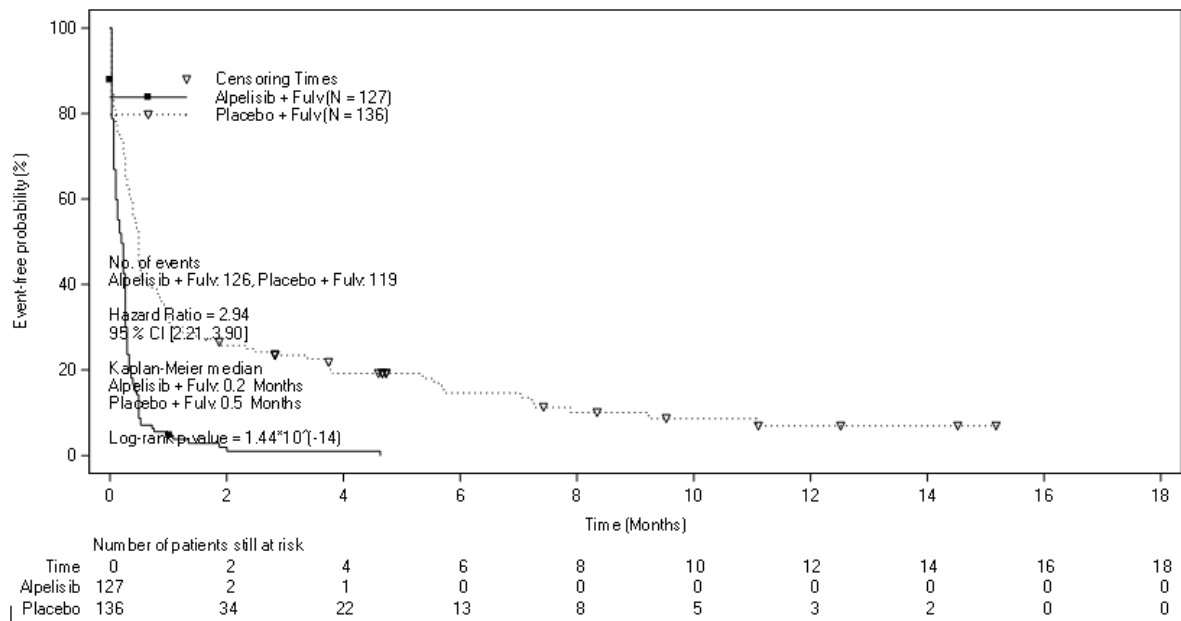


Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Art der Metastasen nur Knochen: nein“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

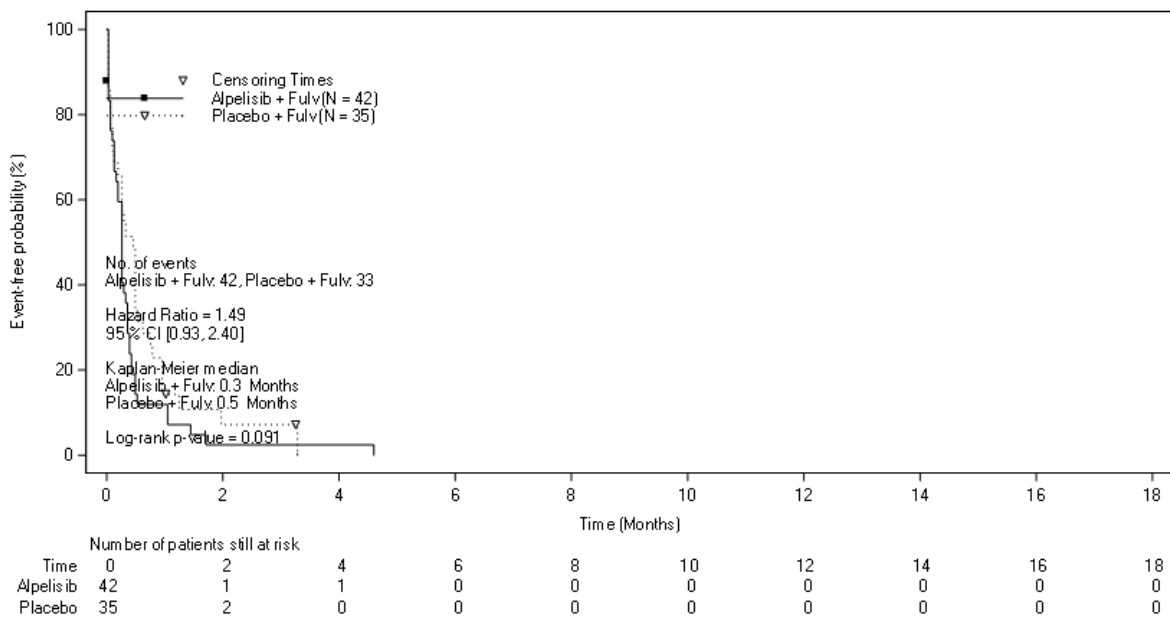


Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Art der Metastasen nur Knochen: ja“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

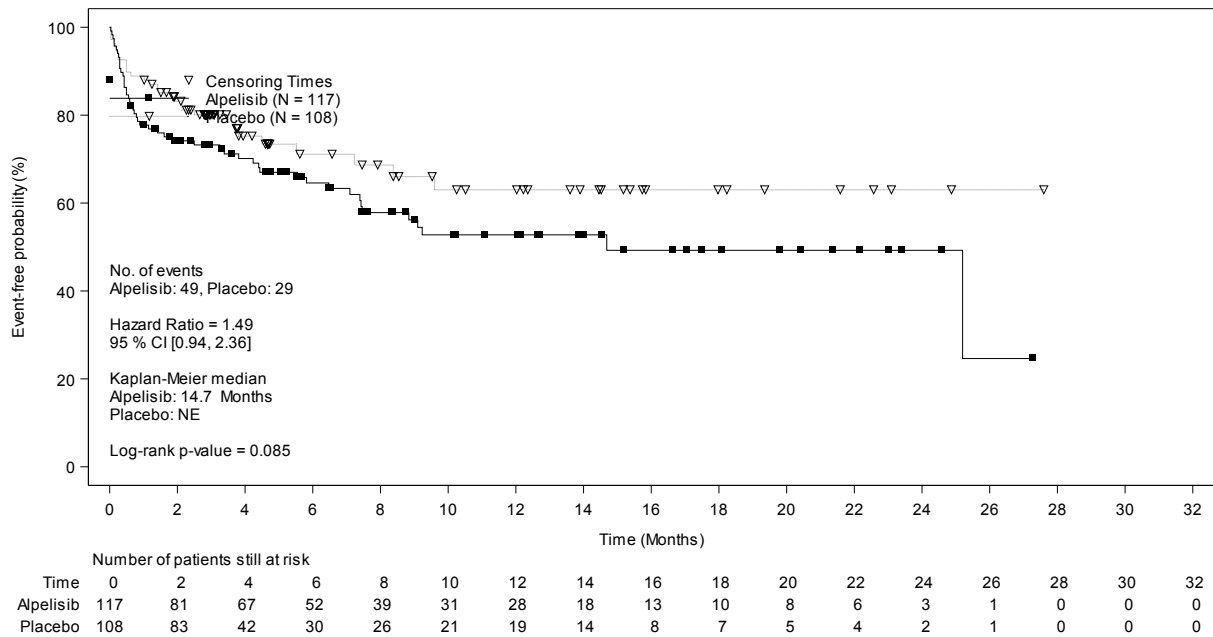


Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Ethnie: Weiß“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

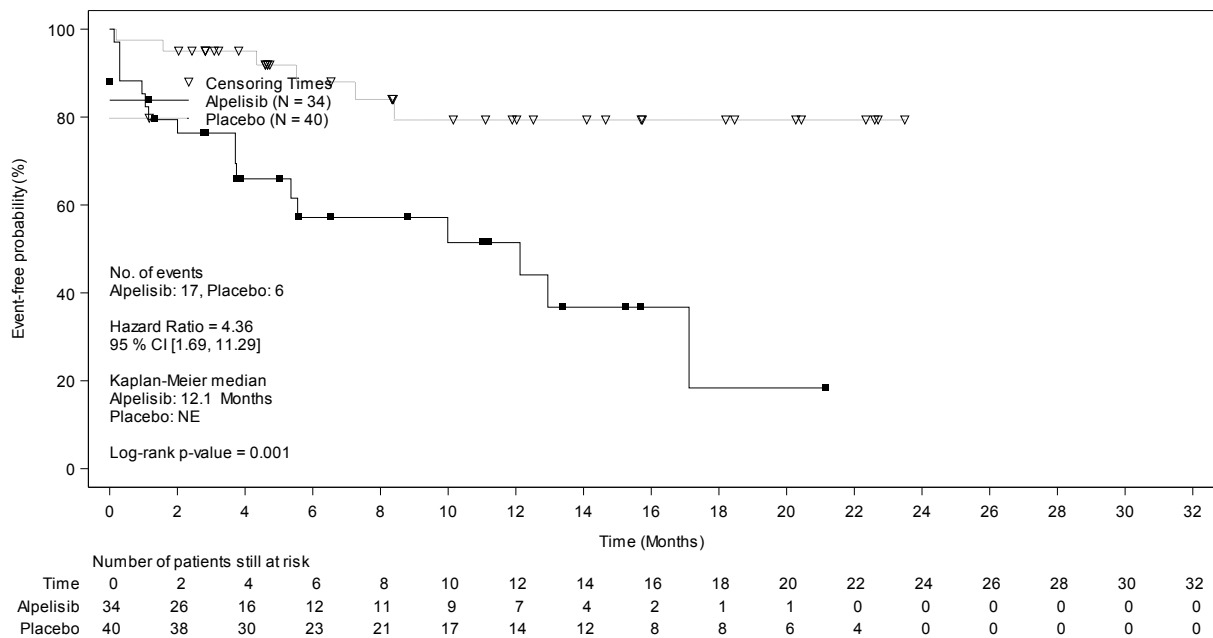


Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Ethnie: Asiatisch“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

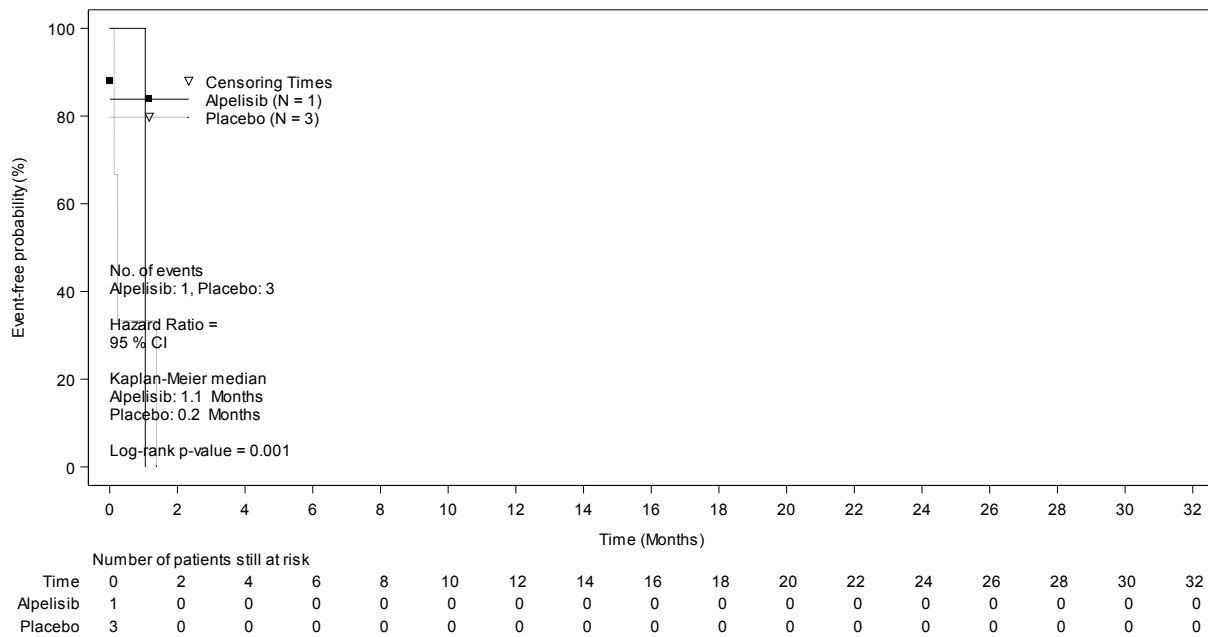


Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Ethnie: Schwarz/afroamerikanisch“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

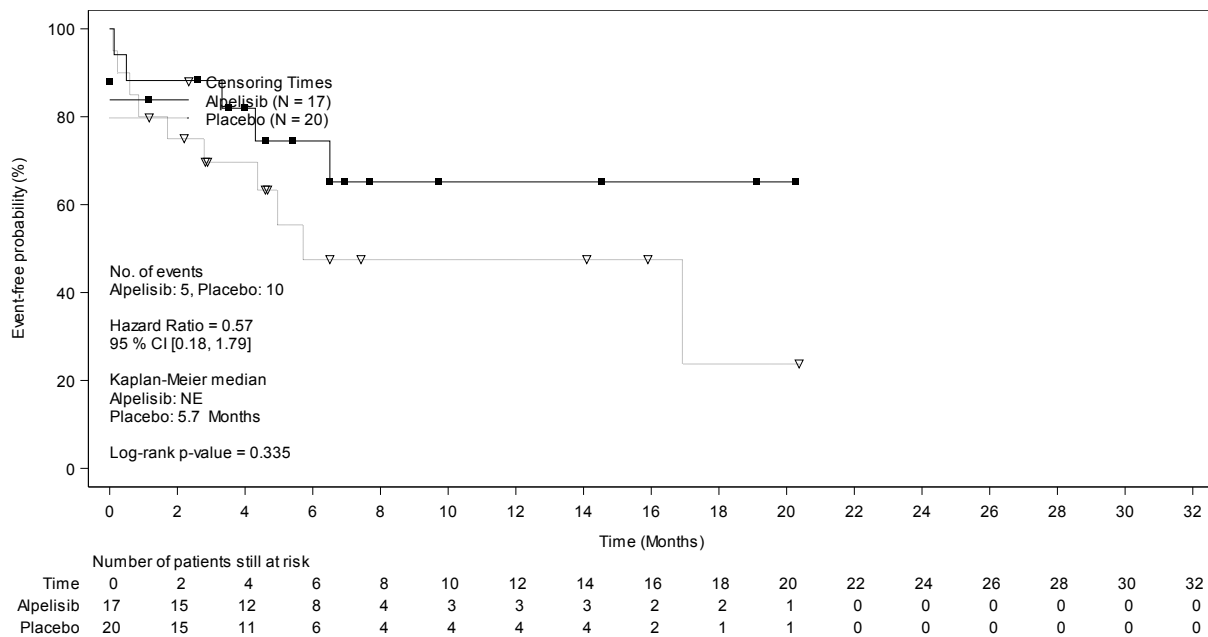


Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Ethnie: Andere“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

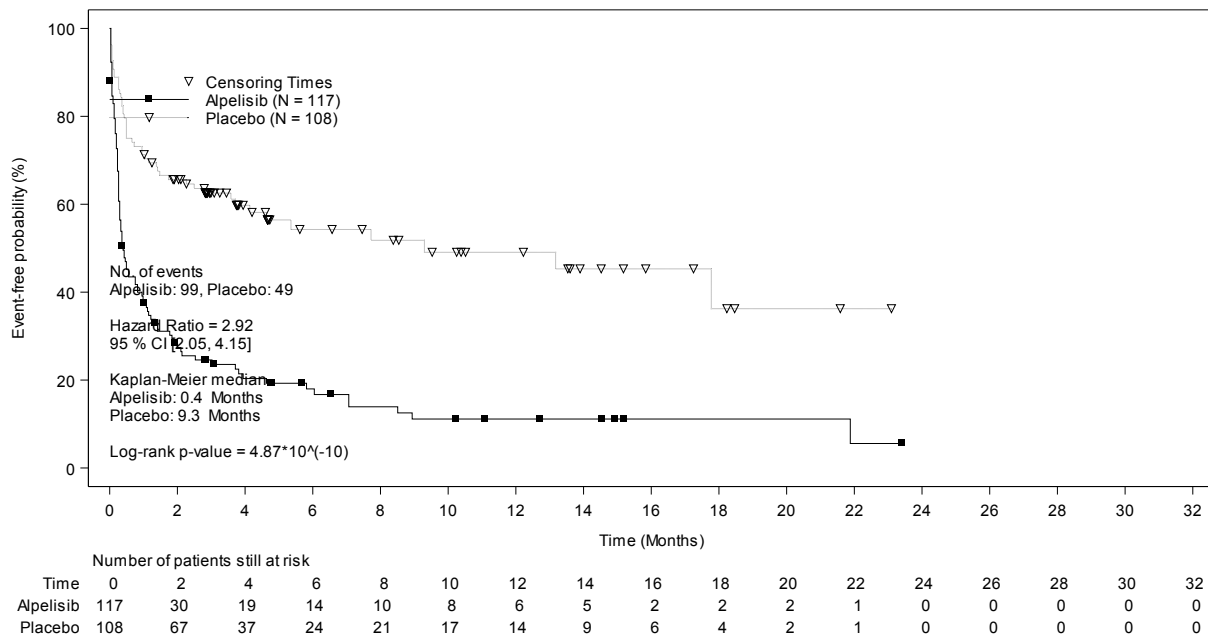


Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Gastrointestinale Erkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Ethnie: Weiß“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

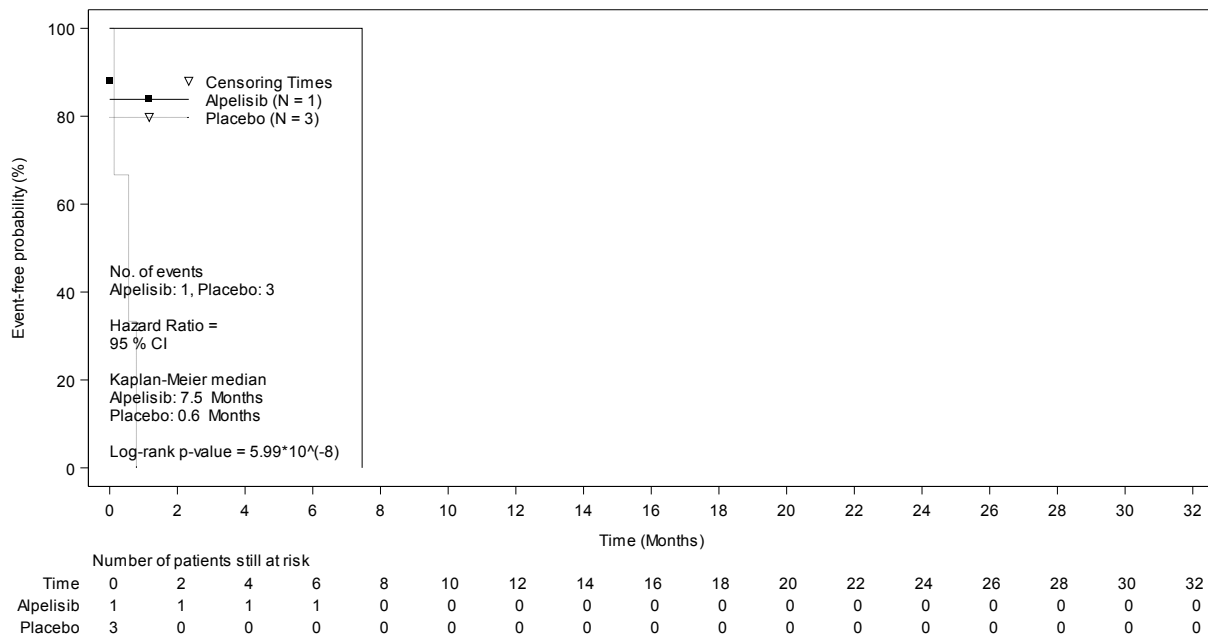


Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Gastrointestinale Erkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Ethnie: Schwarz/afroamerikanisch“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

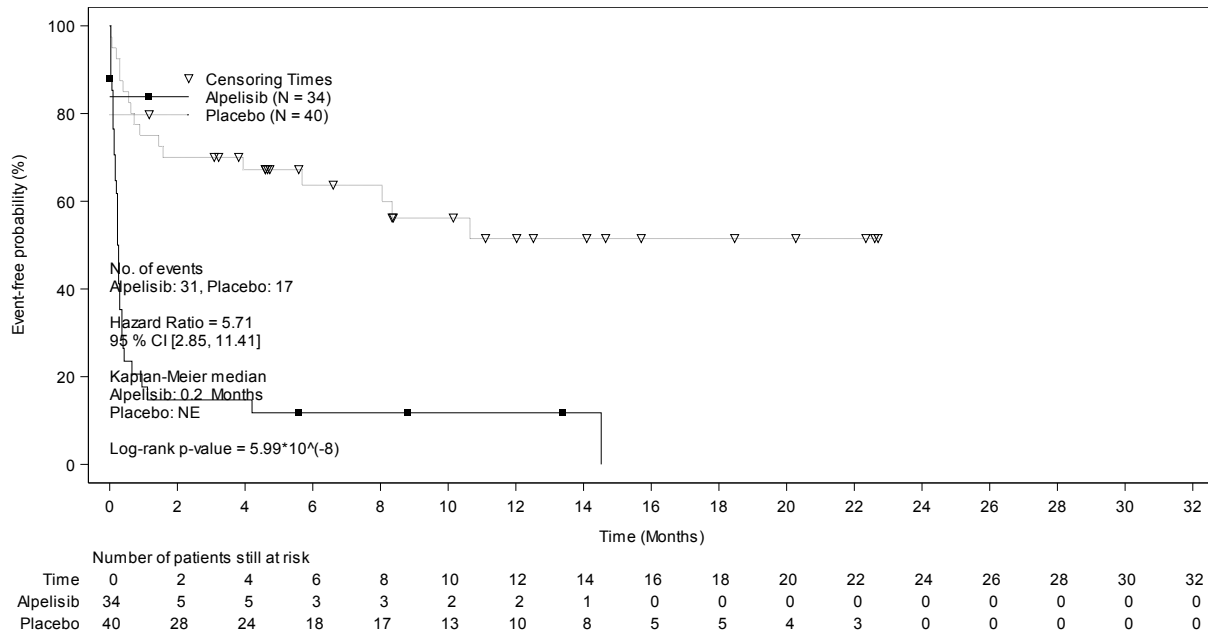


Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Gastrointestinale Erkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Ethnie: Asiatisch“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

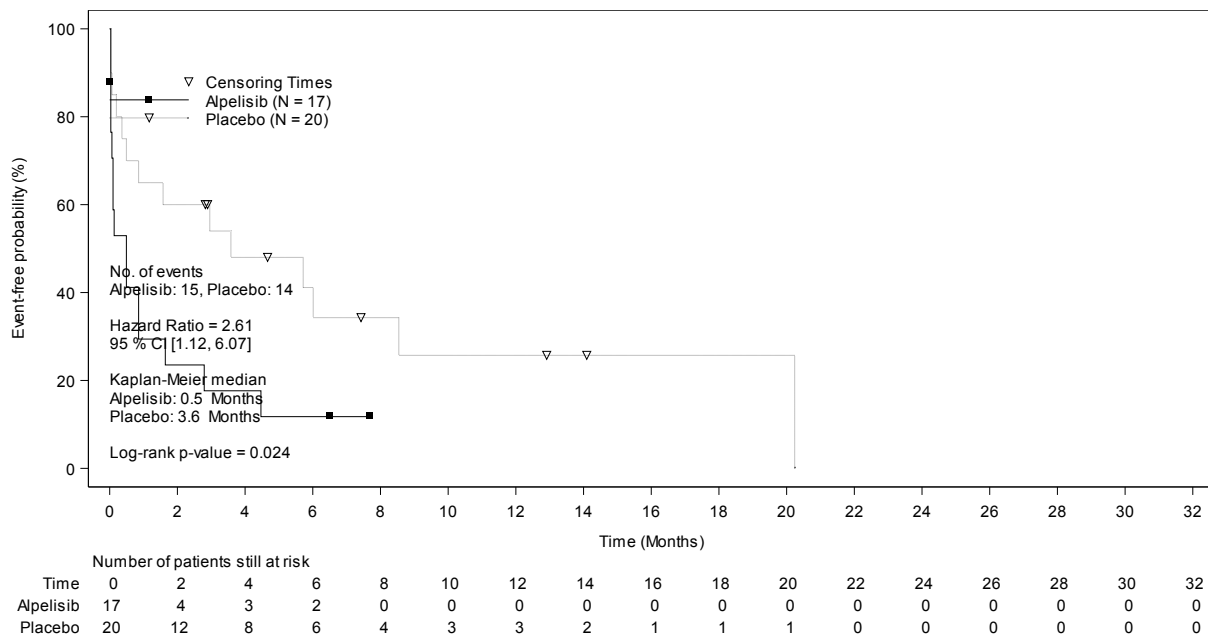


Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Gastrointestinale Erkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Ethnie: Andere“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

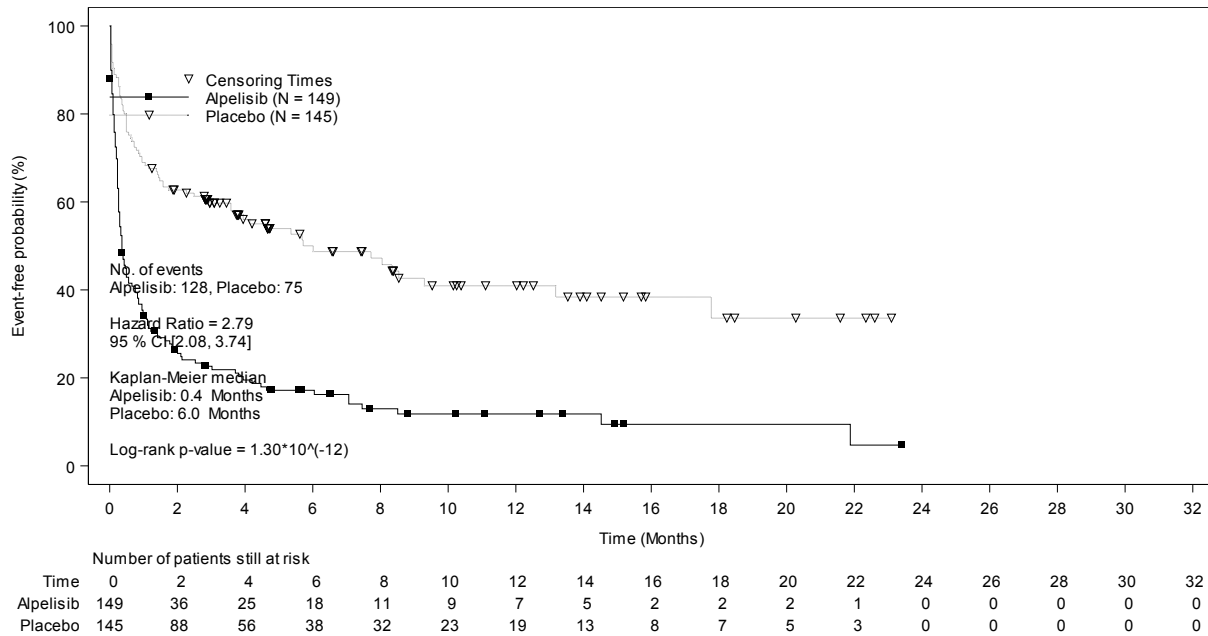


Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Gastrointestinale Erkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Alter < 75 Jahre“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

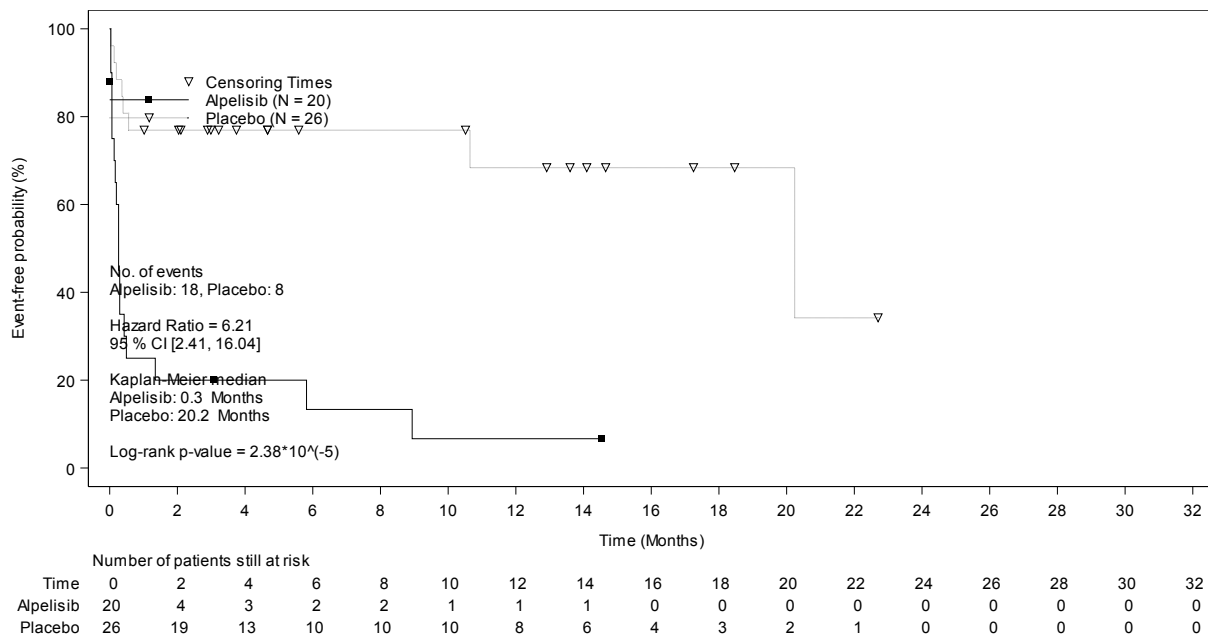


Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Gastrointestinale Erkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Alter ≥ 75 Jahre“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

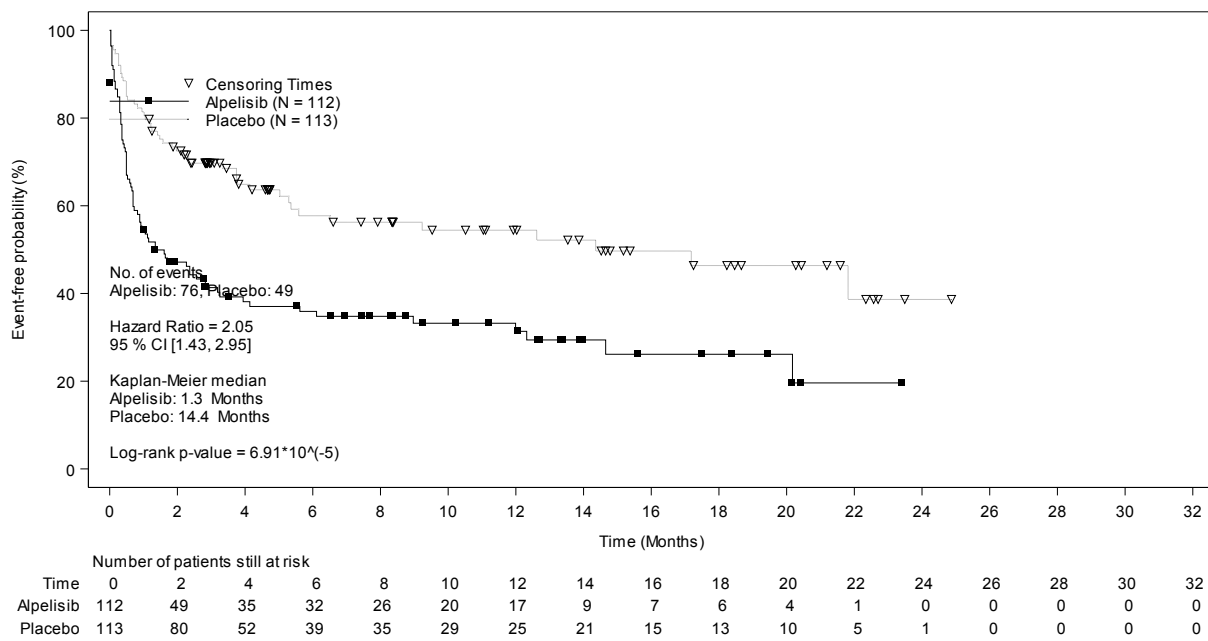


Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Baseline-ECOG-PS = 0“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

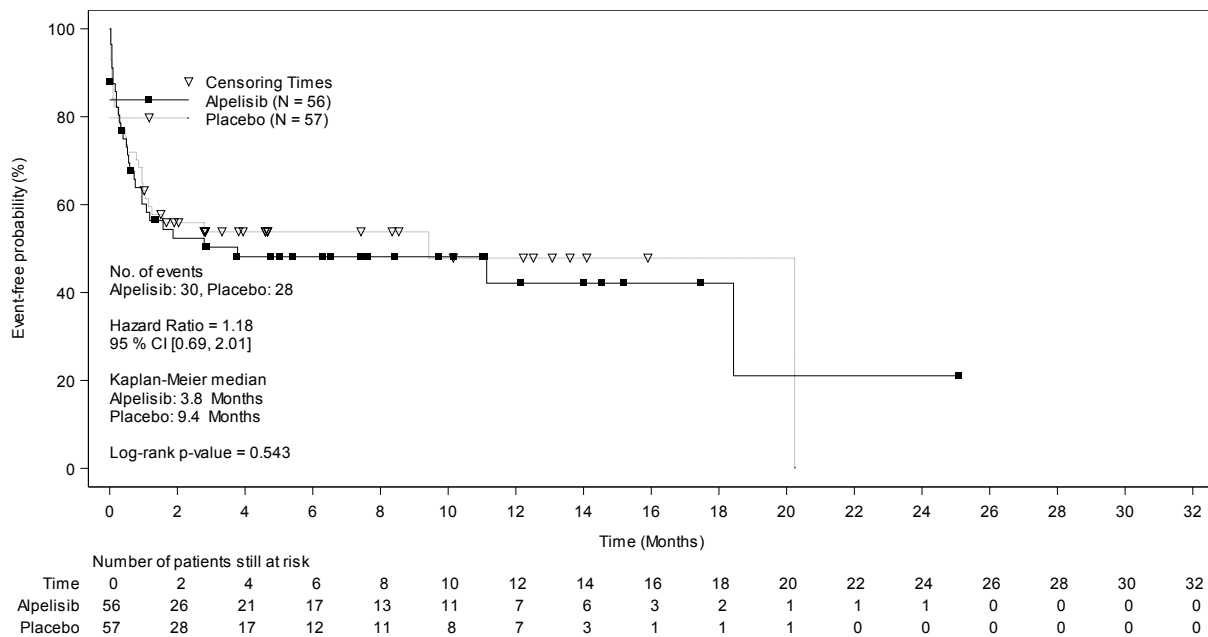


Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Baseline-ECOG-PS = 1“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

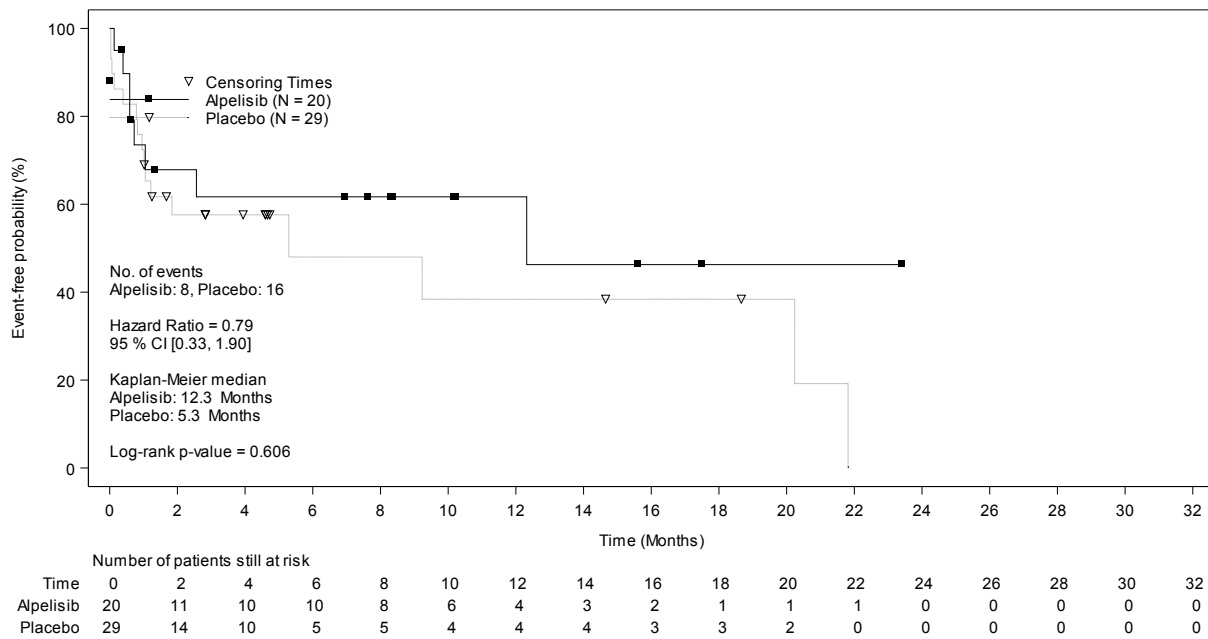


Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „PIK3CA-Mutation: E542K“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

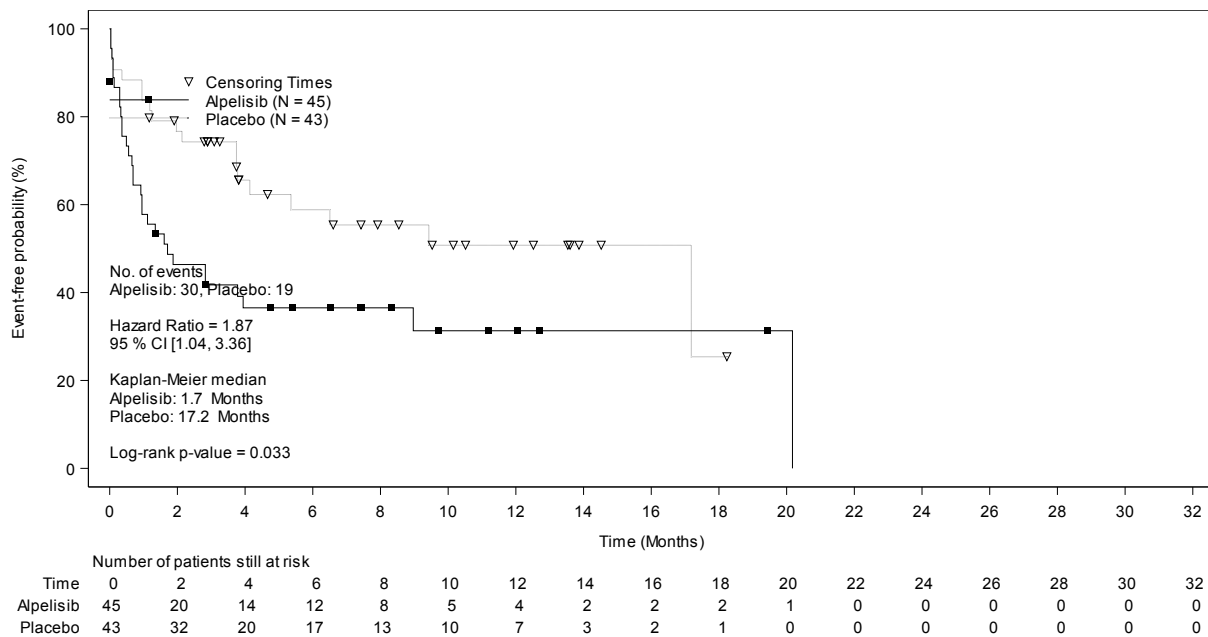


Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „PIK3CA-Mutation: E545X“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

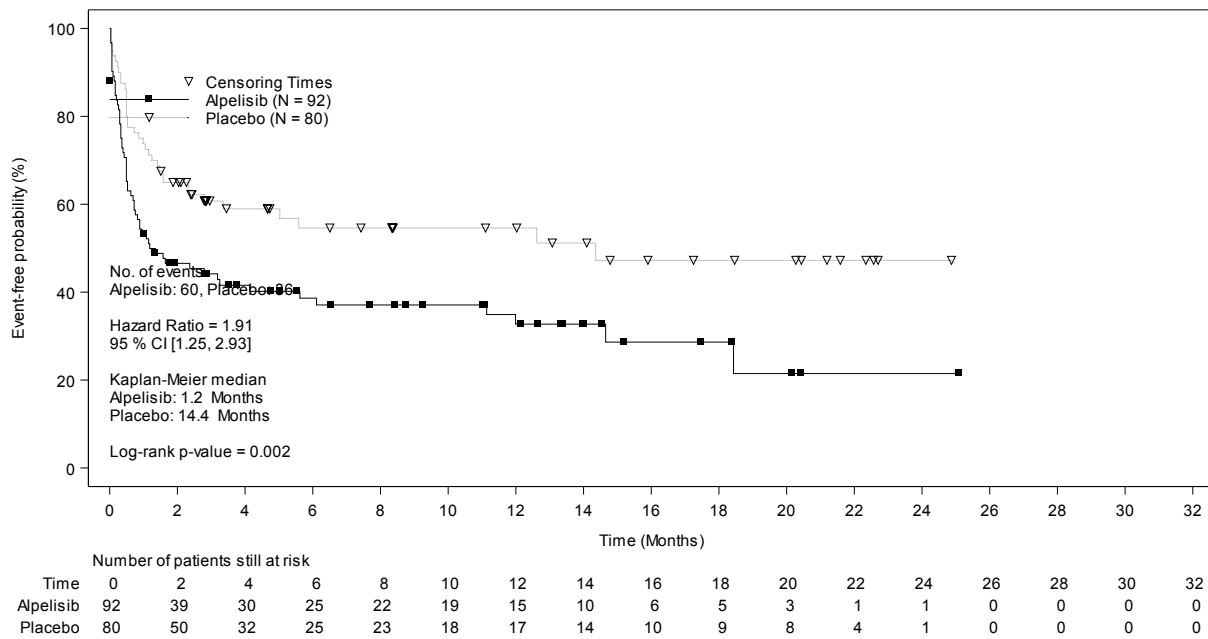


Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „PIK3CA-Mutation: H1047X“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

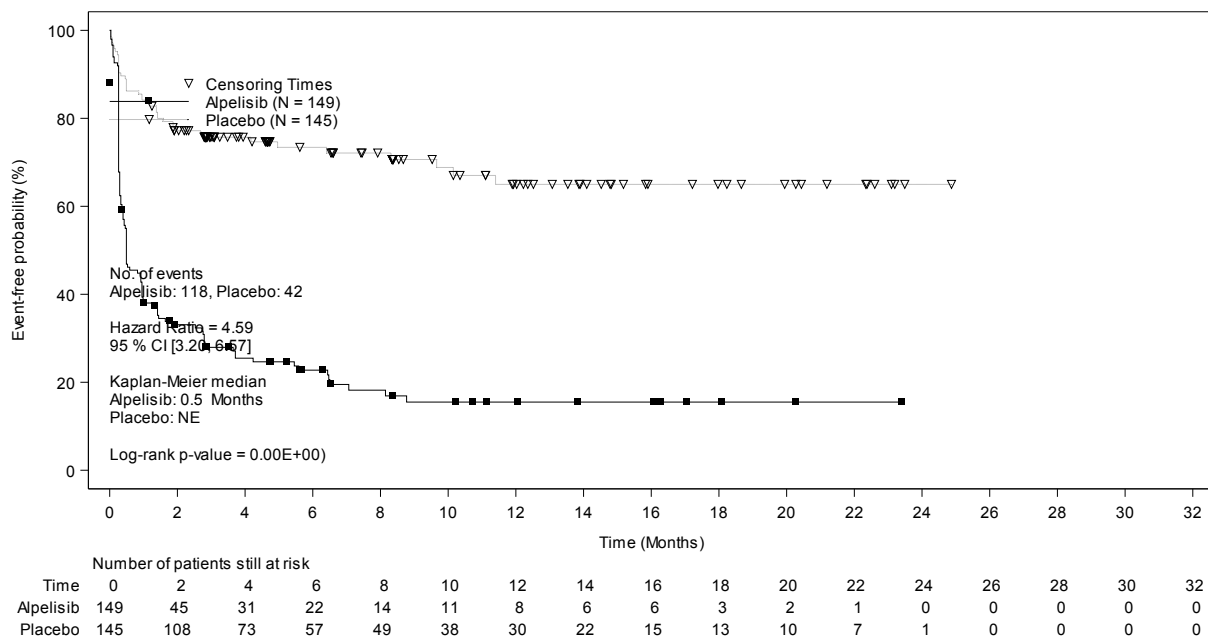


Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Alter < 75 Jahre“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

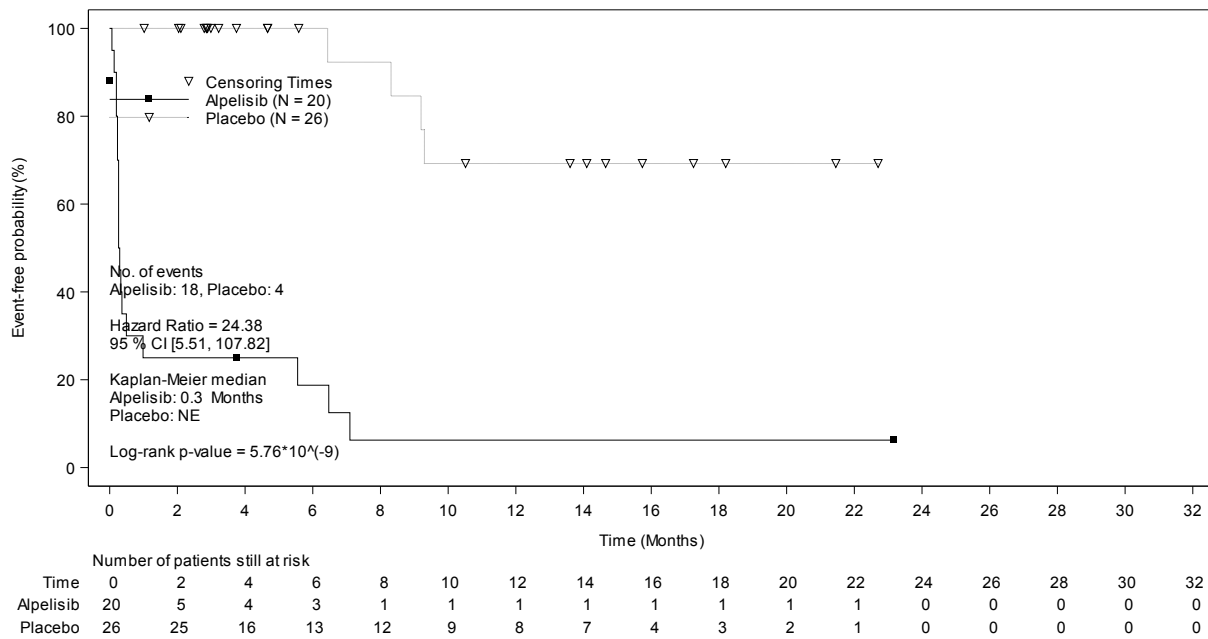


Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Alter ≥ 75 Jahre“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

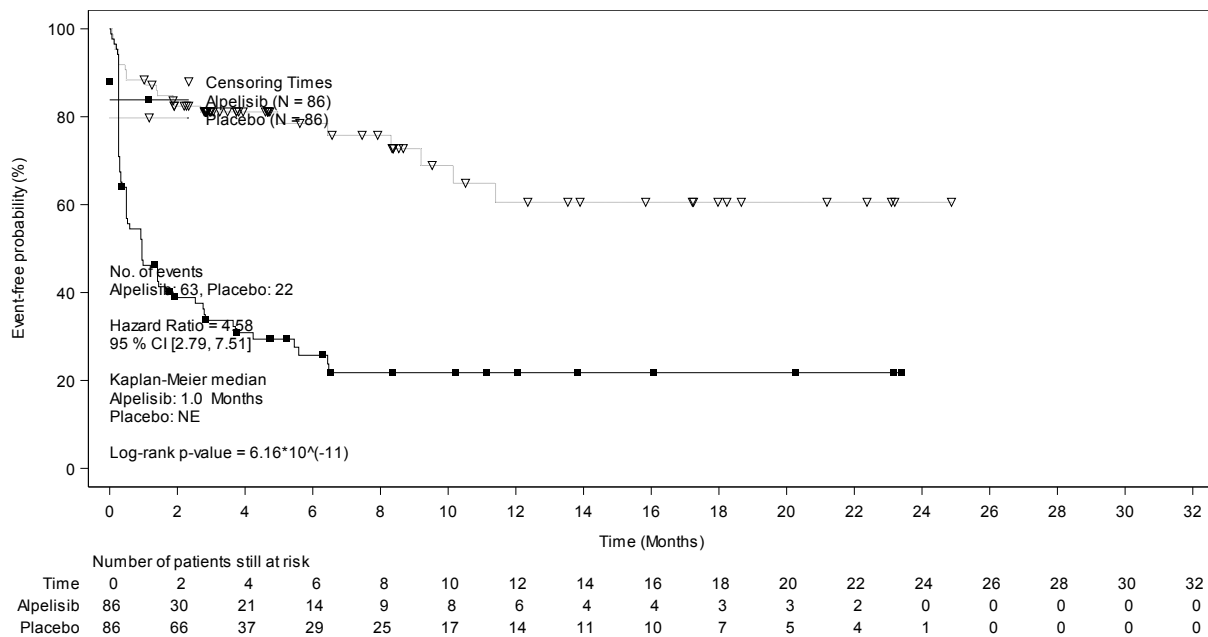


Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Europa“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

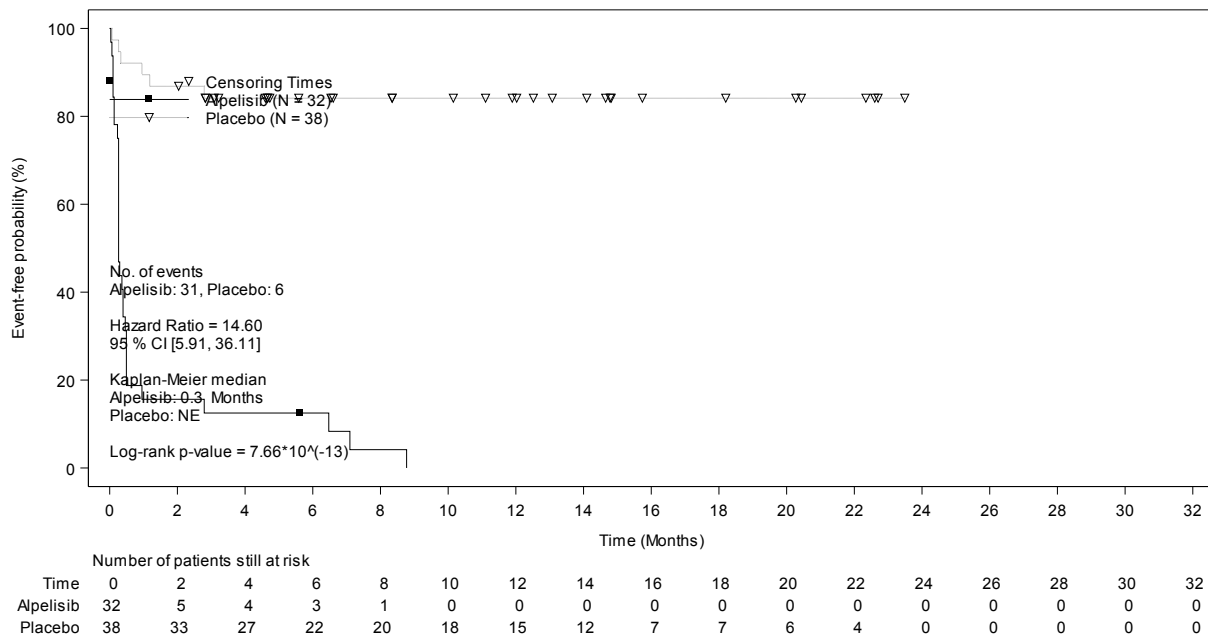


Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Asien“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

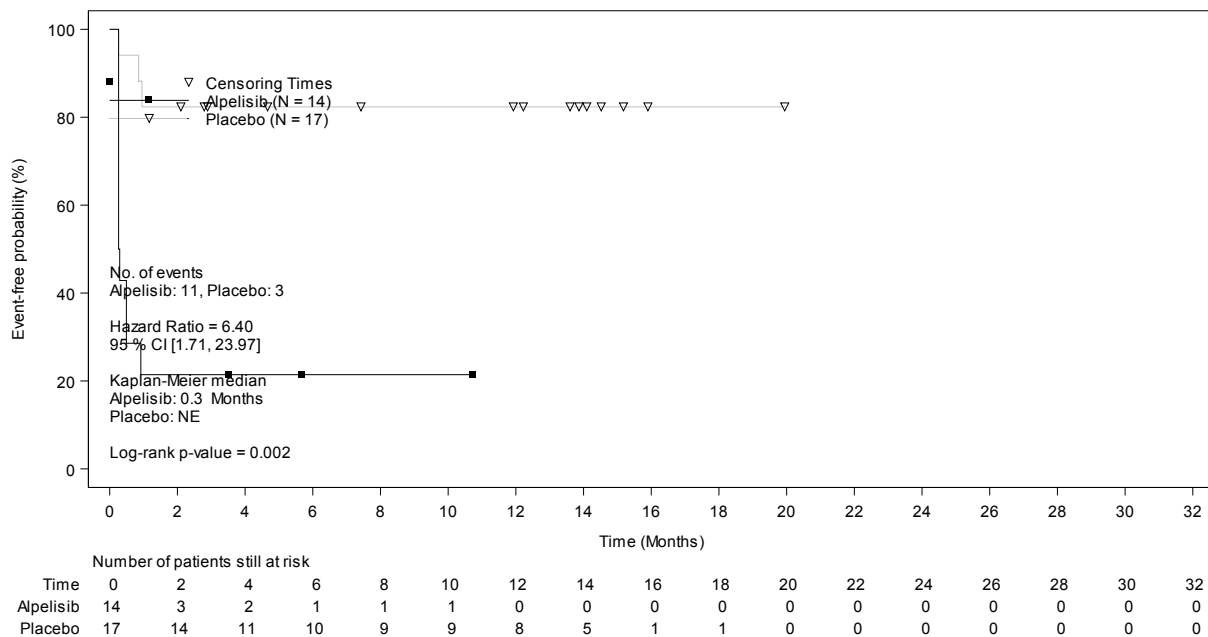


Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Lateinamerika“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

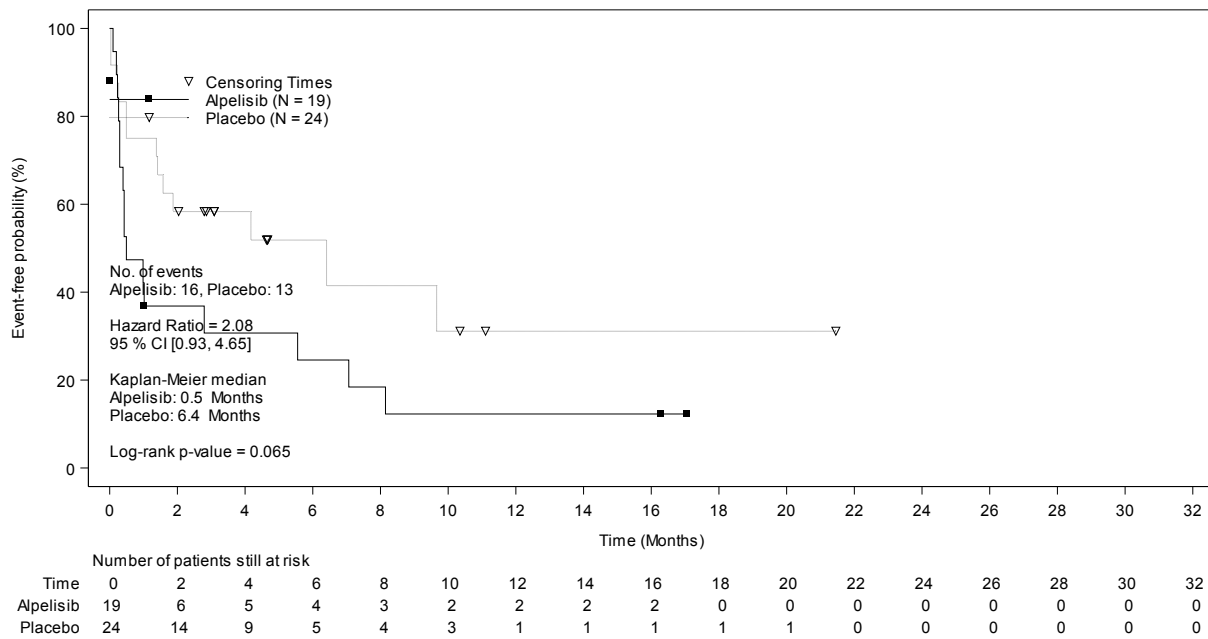


Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Nordamerika“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

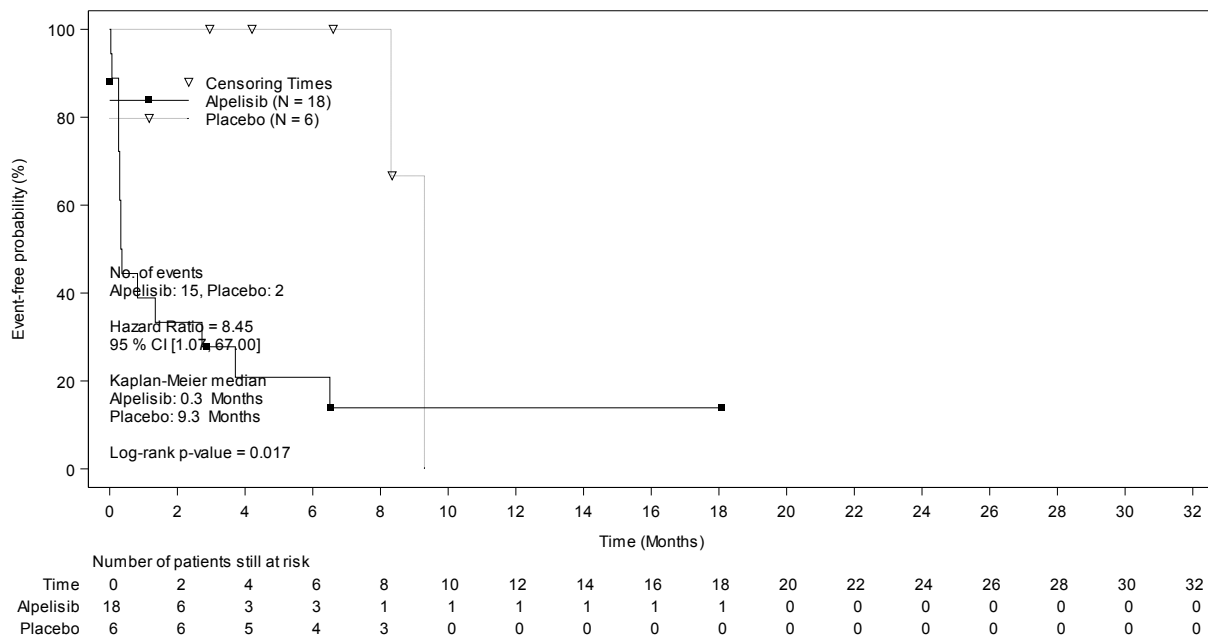


Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Andere“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

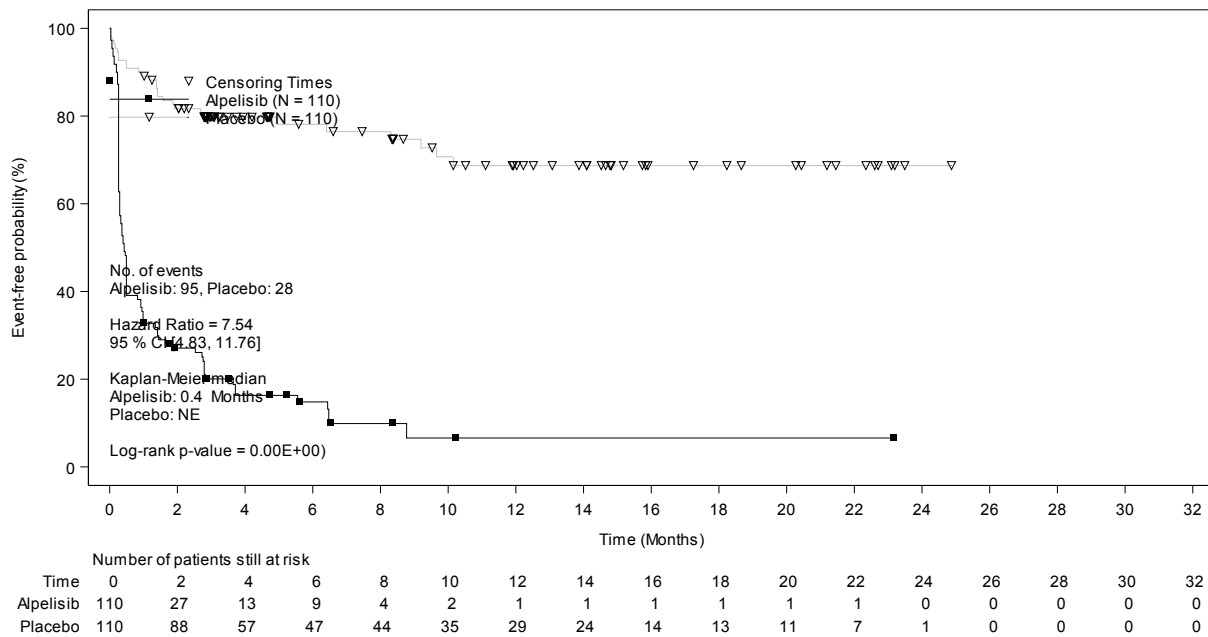


Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige Therapie mit Tamoxifen: nein“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

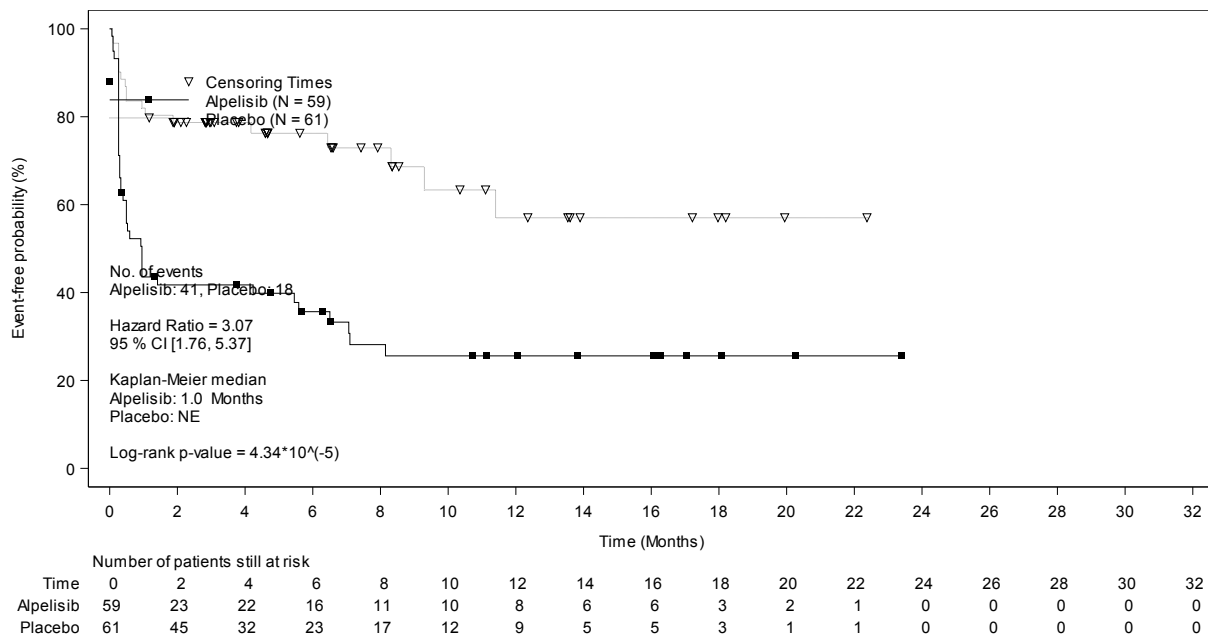


Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige Therapie mit Tamoxifen: ja“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

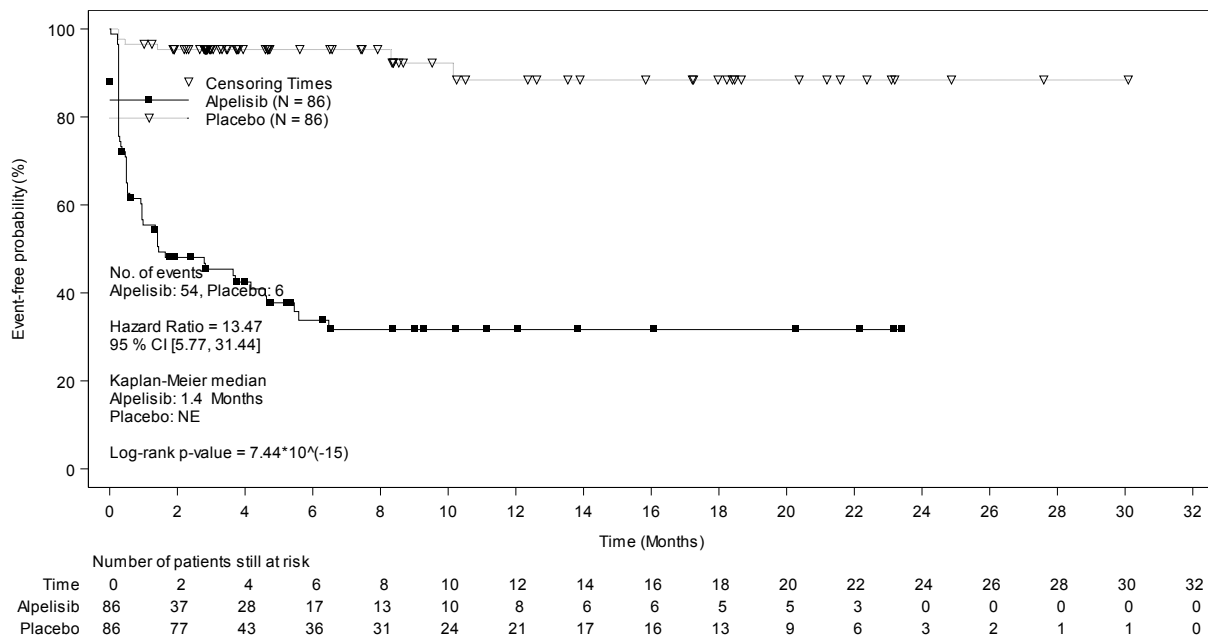


Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Europa“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

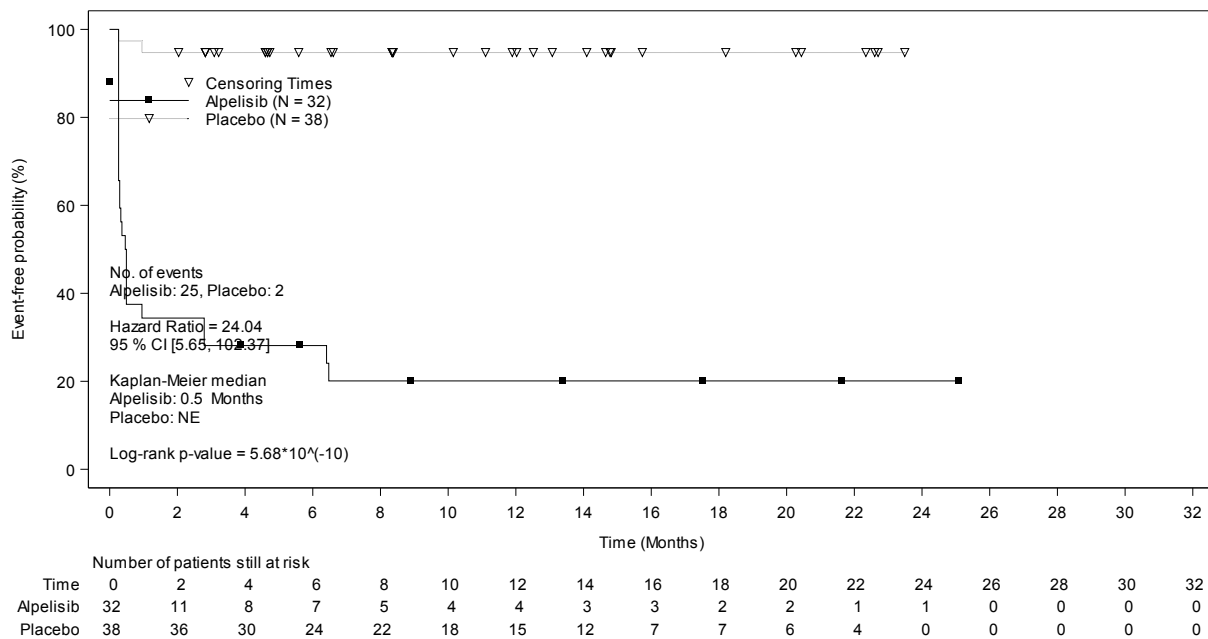


Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Asien“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

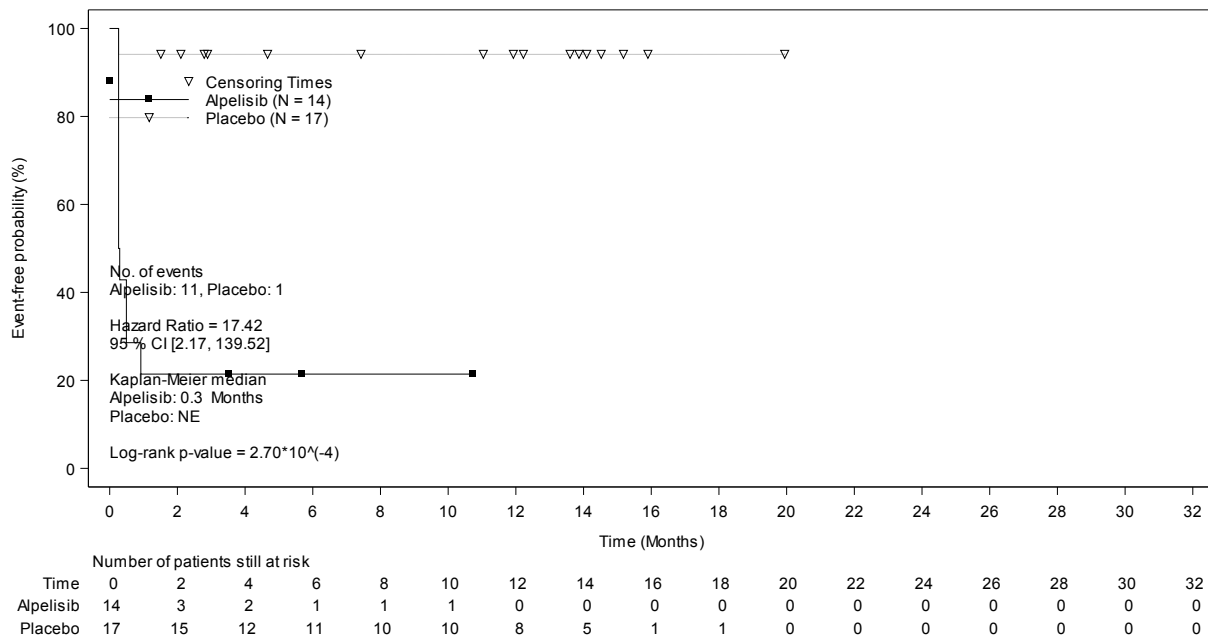


Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Lateinamerika“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

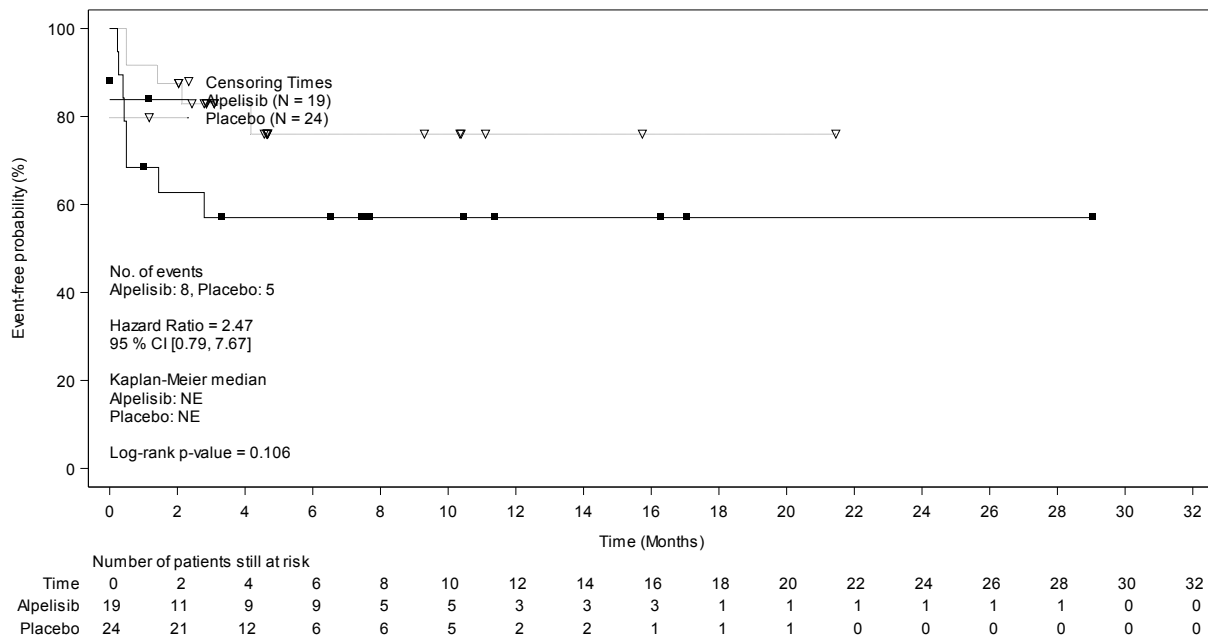


Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region Nordamerika“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

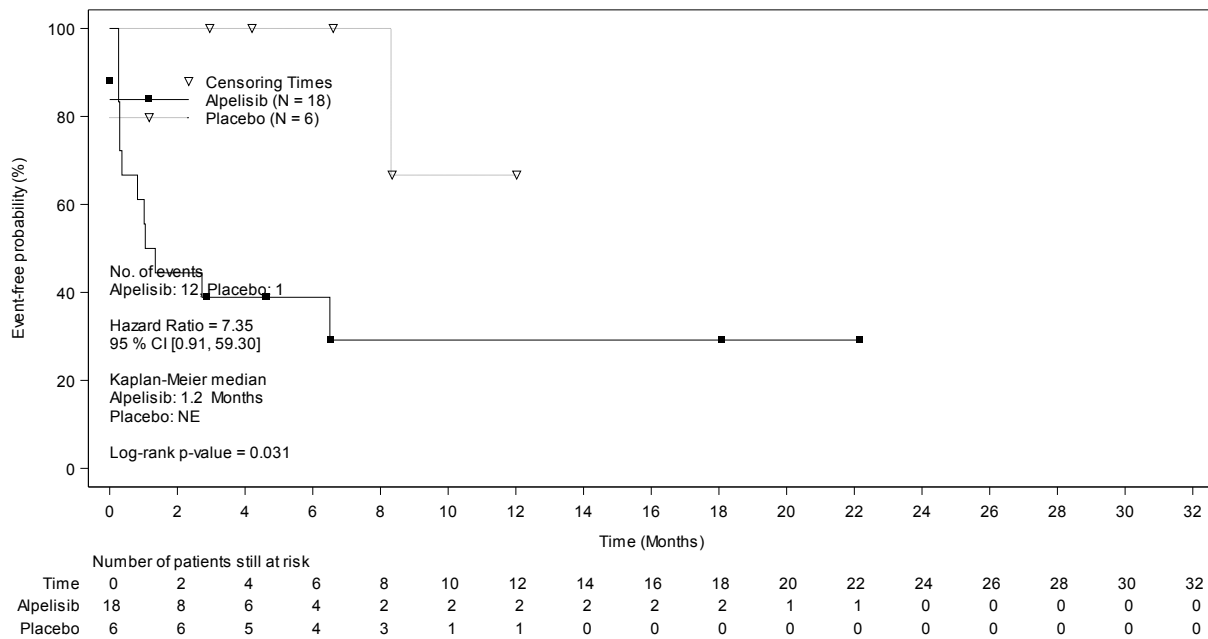


Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Andere“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

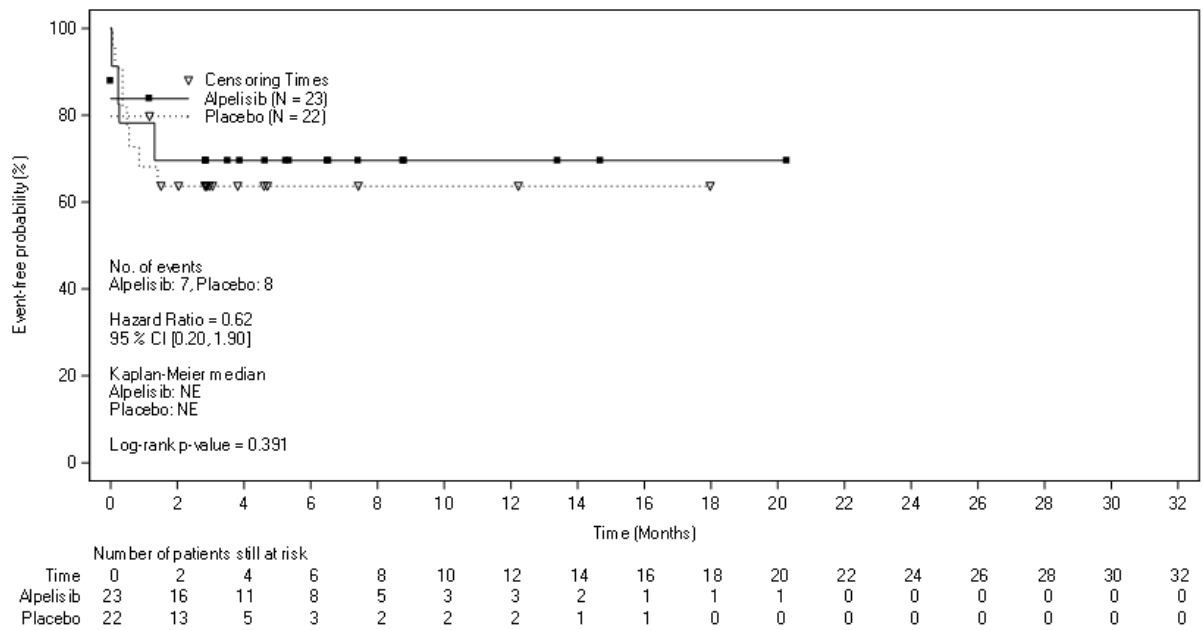


Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Übelkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Primäre endokrine Resistenz“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

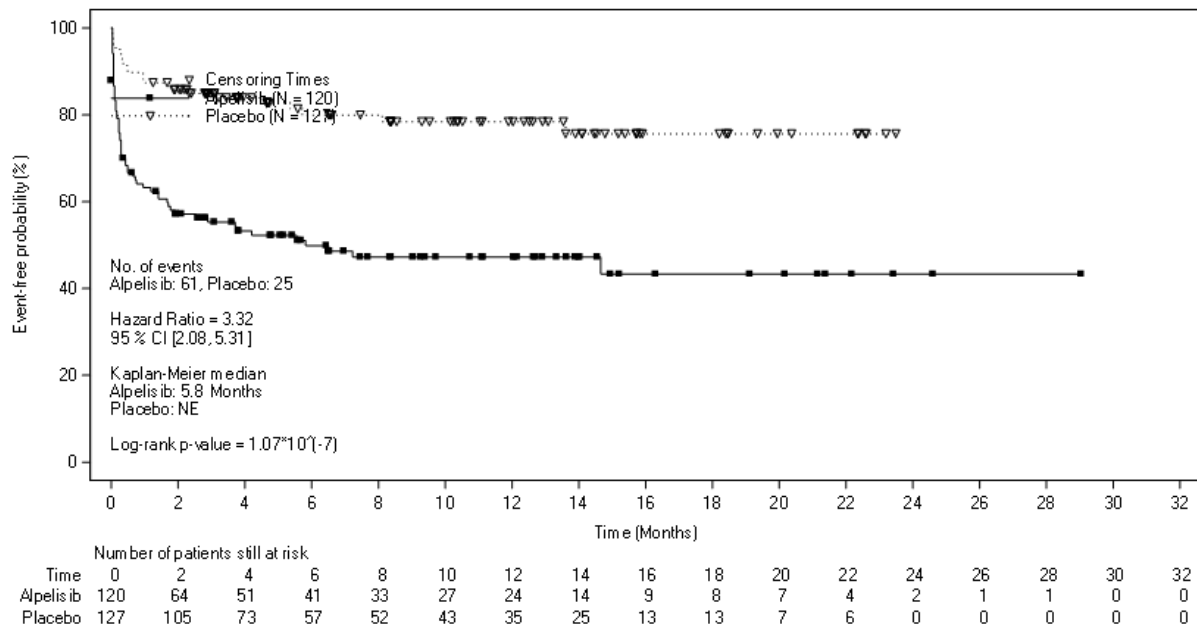


Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Übelkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Sekundäre endokrine Resistenz“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

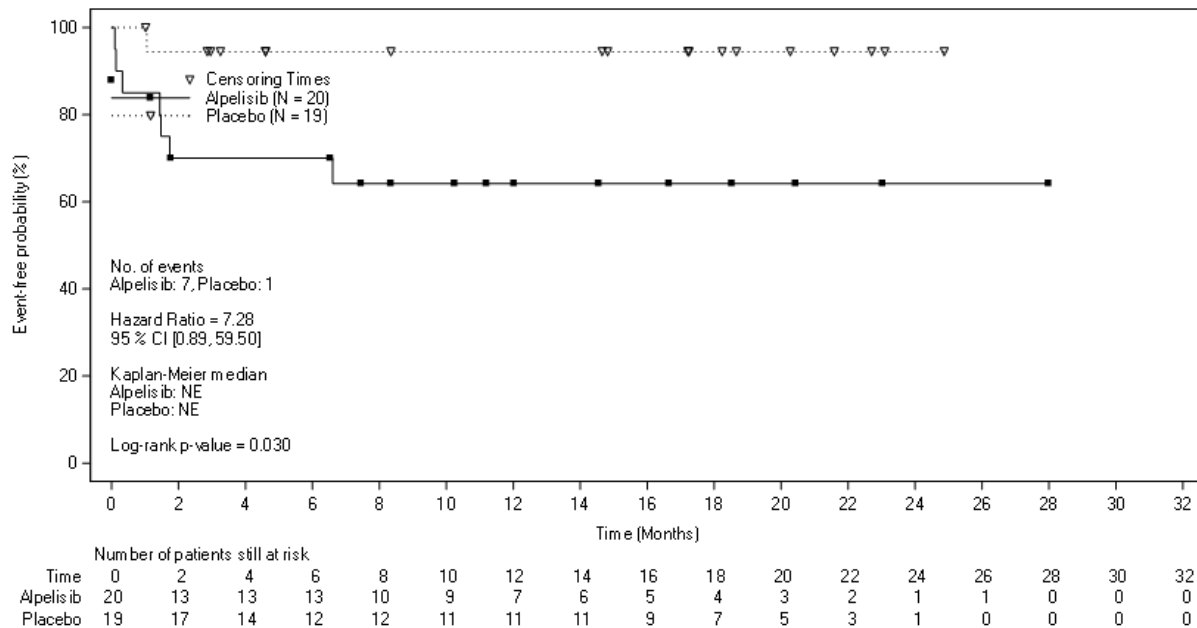


Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Übelkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Endokrin-sensitiv“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

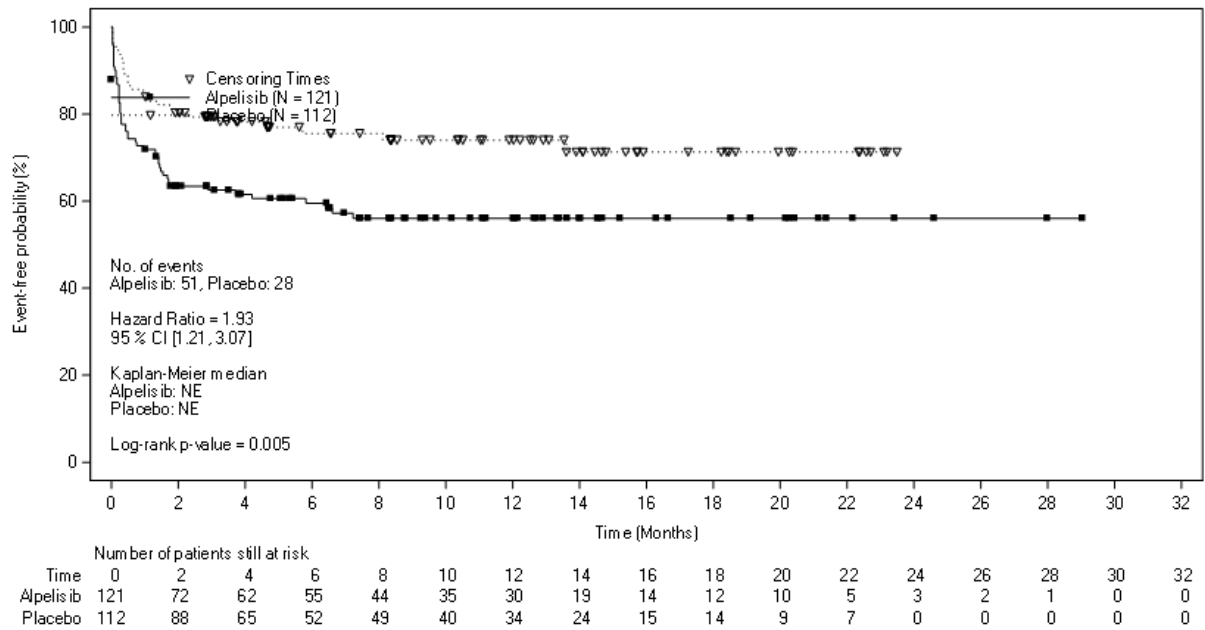


Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Übelkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „< 3 Metastasen“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

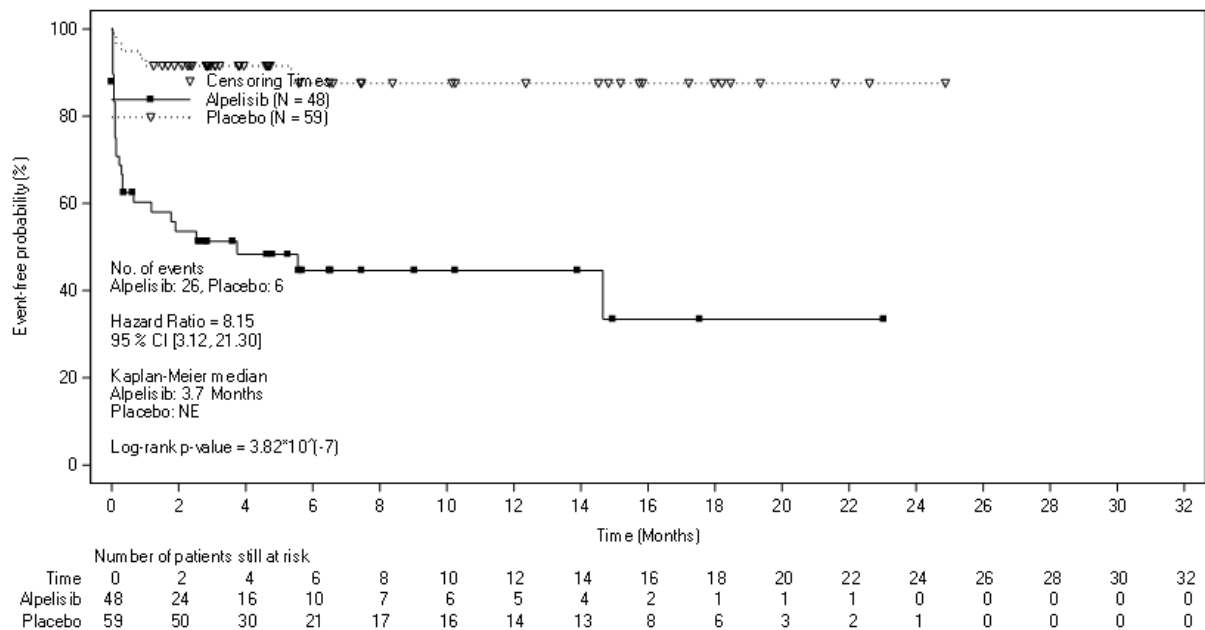


Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Übelkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „≥ 3 Metastasen“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

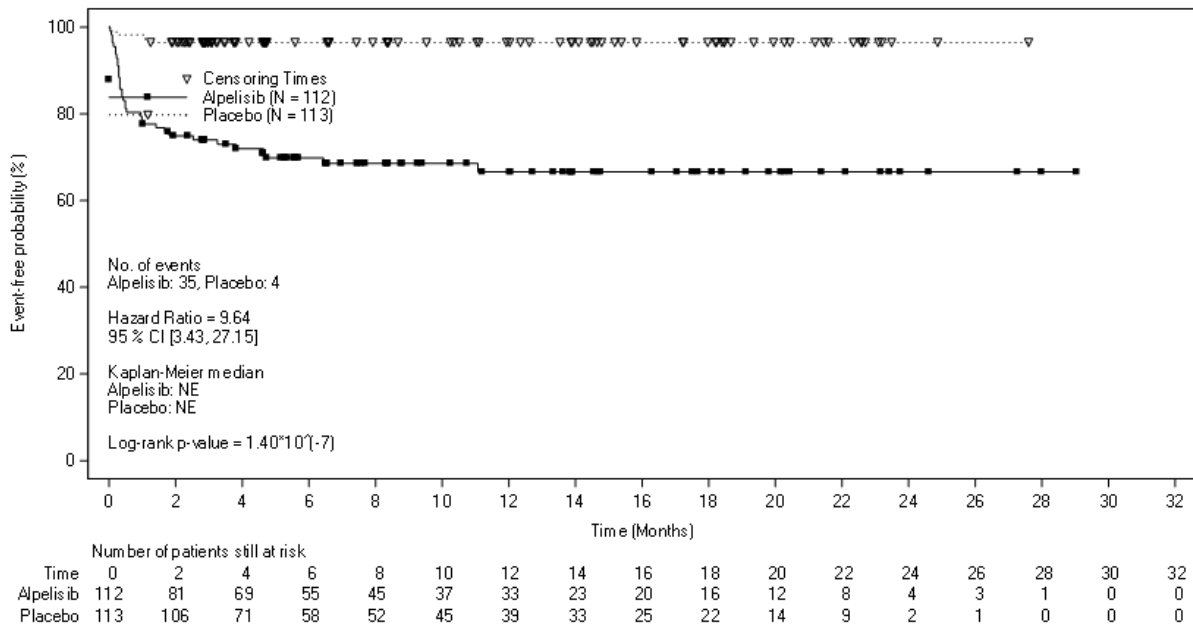


Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Appetitabnahme“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Baseline-ECOG-PS = 0“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

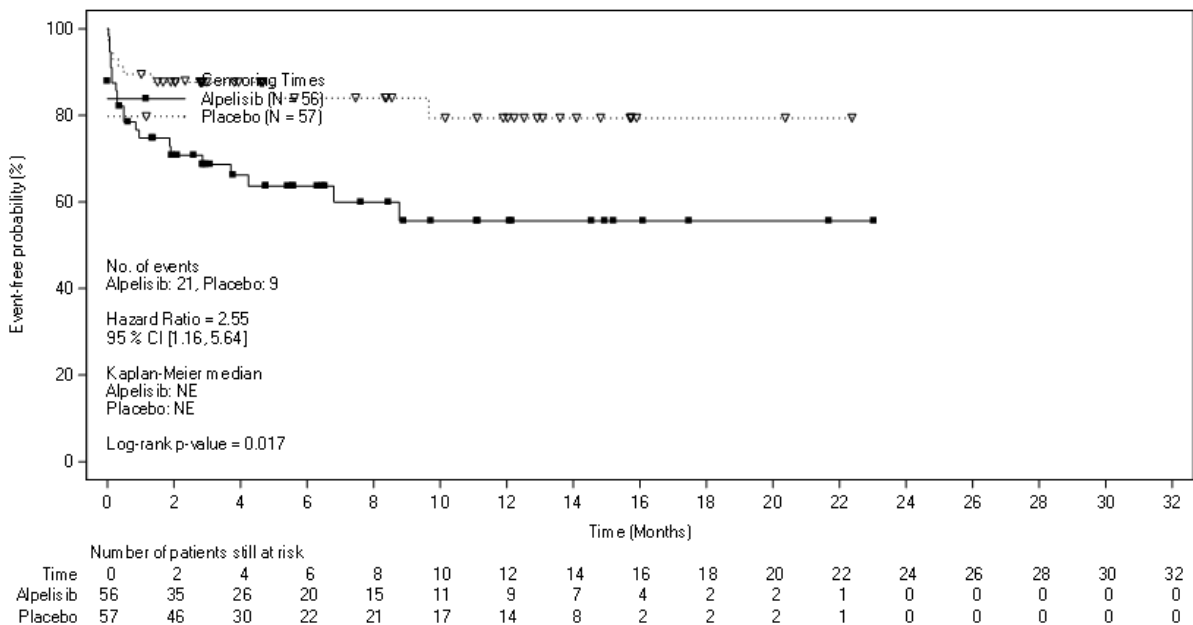


Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Appetitabnahme“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Baseline-ECOG-PS = 1“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

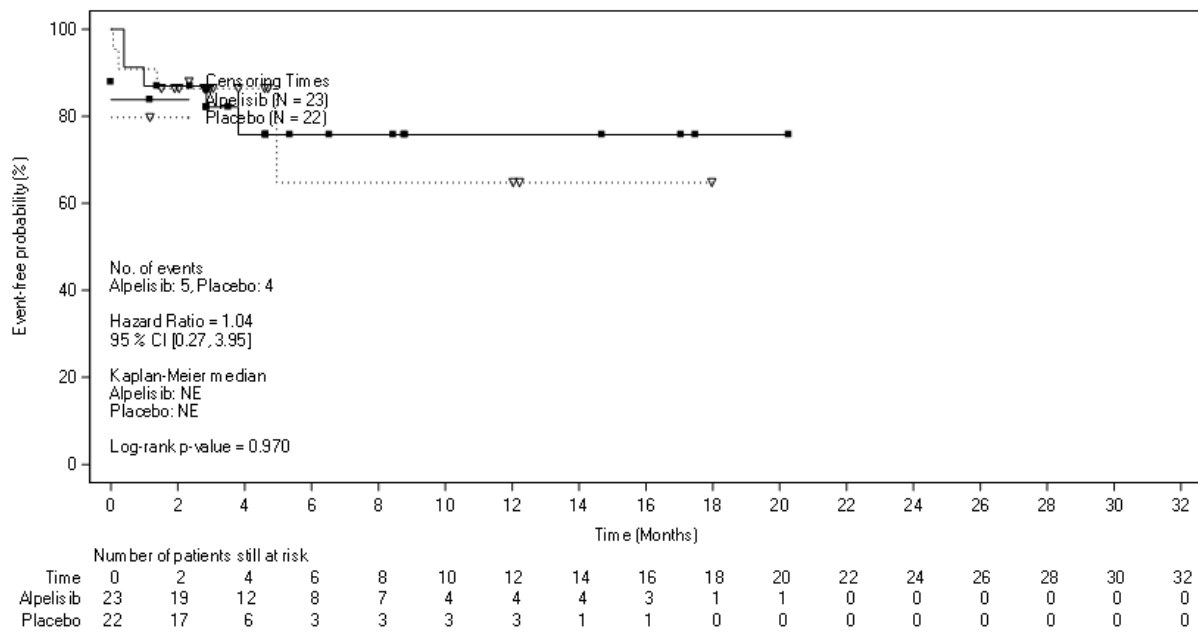


Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Appetitabnahme“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Primäre endokrine Resistenz“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

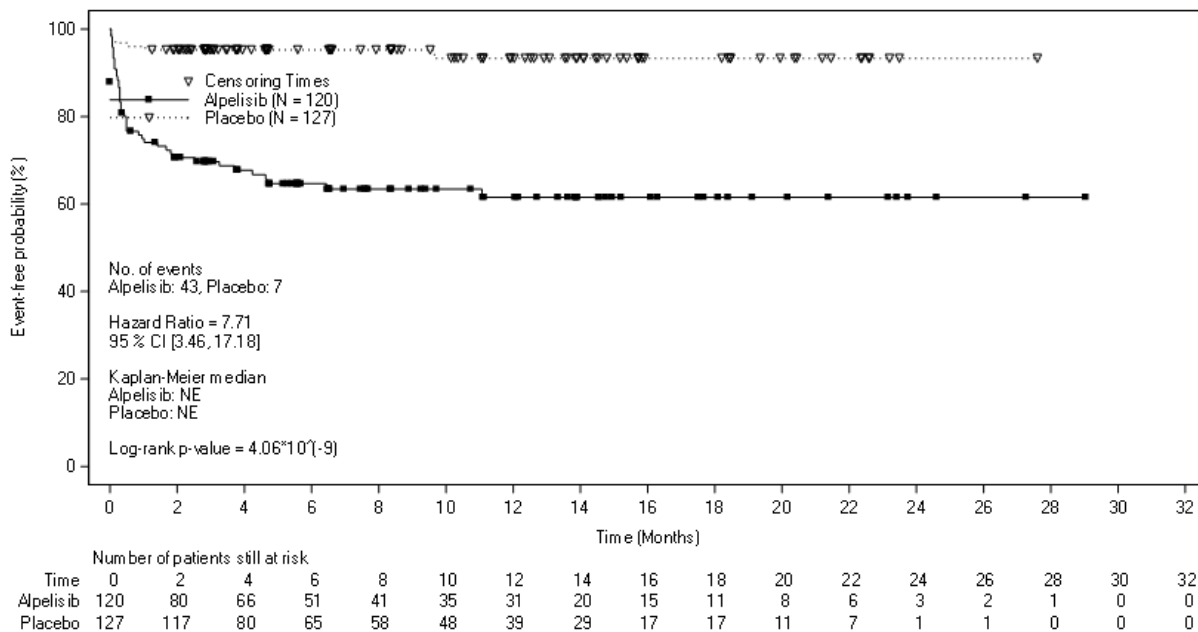


Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Appetitabnahme“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Sekundäre endokrine Resistenz“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

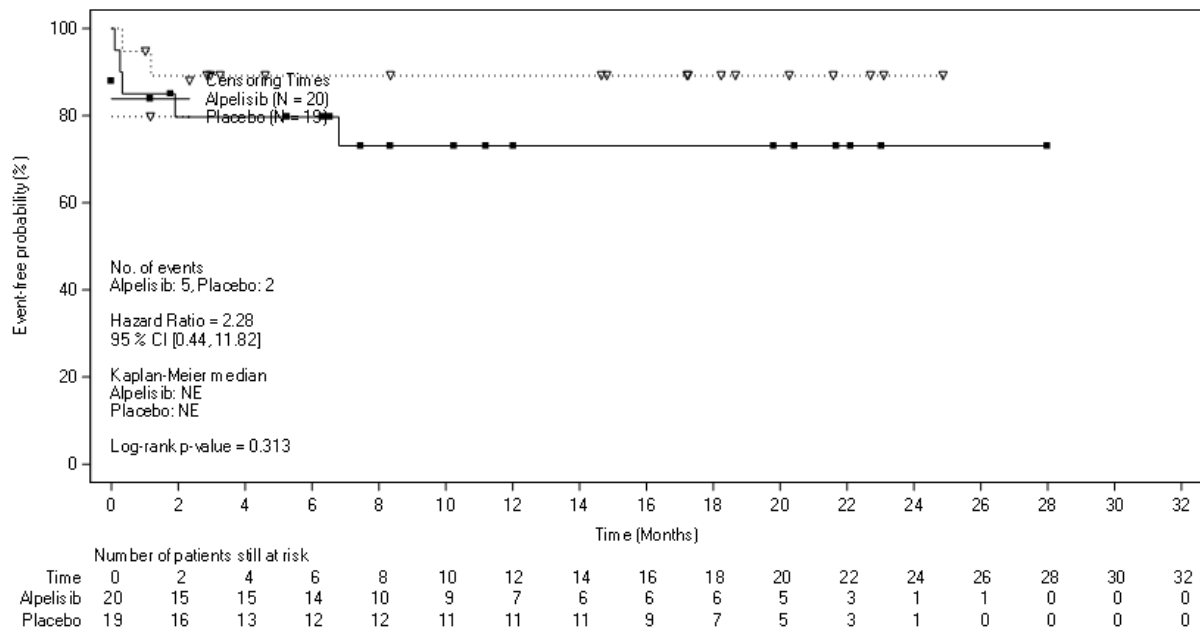


Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Appetitabnahme“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Endokrin-sensitiv“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

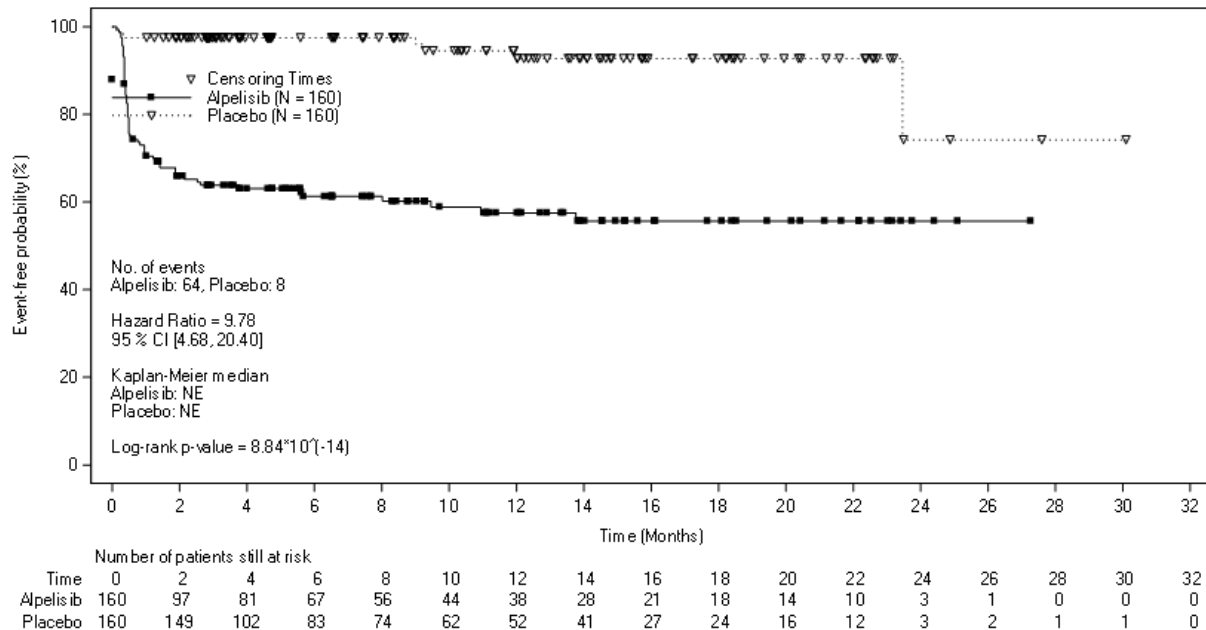


Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Exanthem/Hautausschlag“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor: nein“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

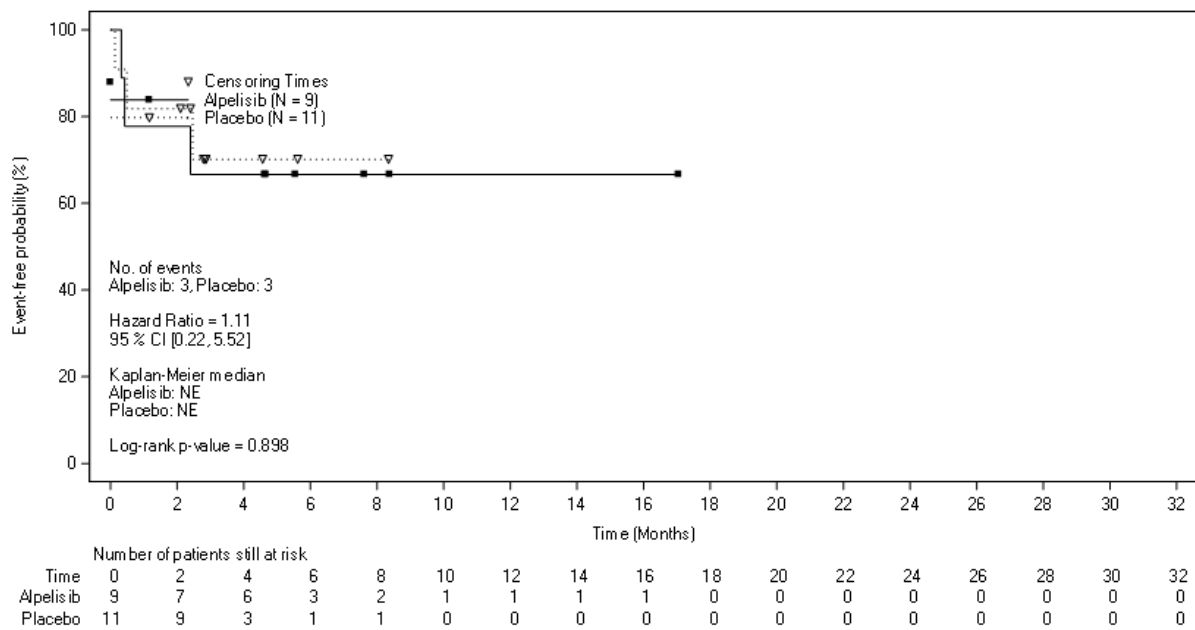


Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Exanthem/Hautausschlag“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor: ja“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

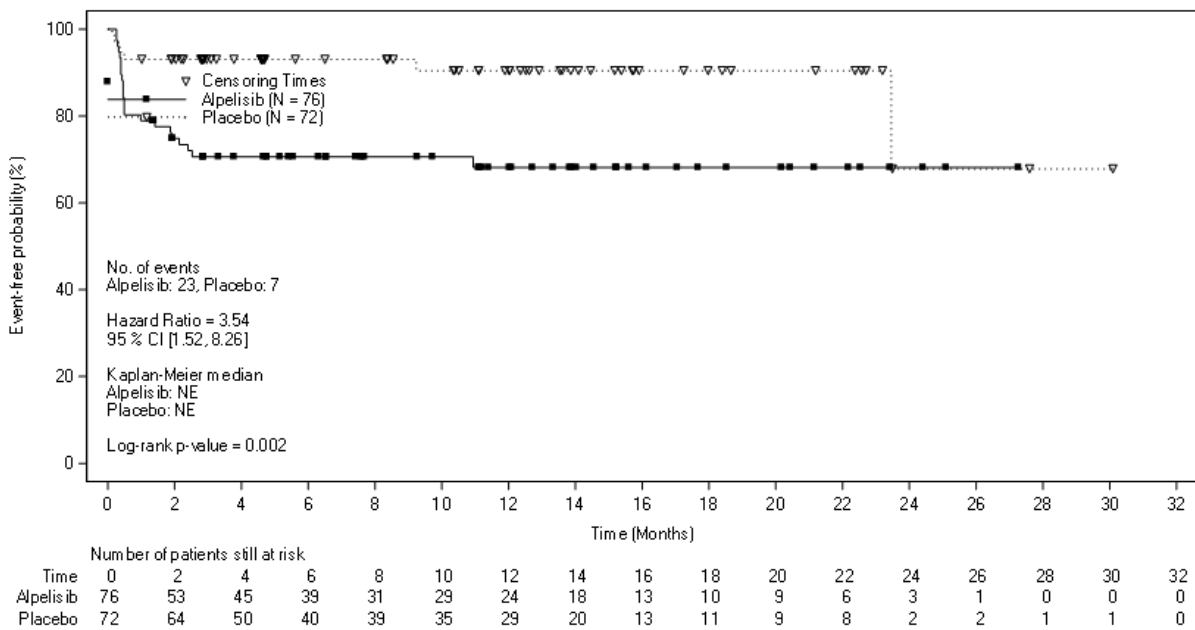


Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Exanthem/Hautausschlag“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Viszerale Erkrankung: nein“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

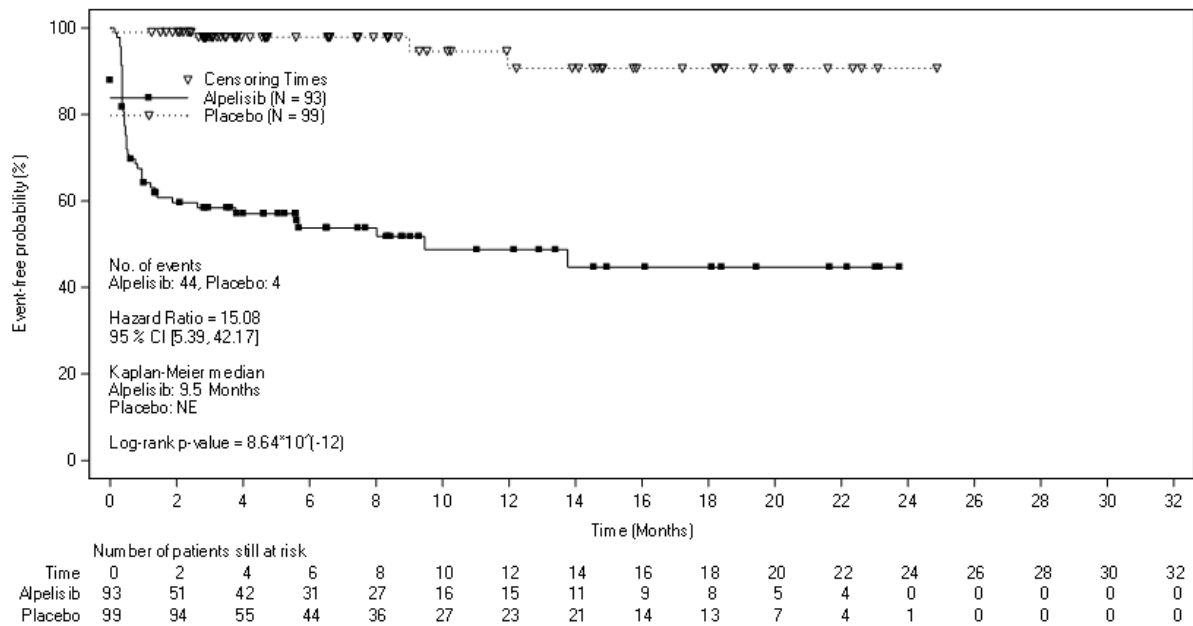


Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Exanthem/Hautausschlag“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Viszerale Erkrankung: ja“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

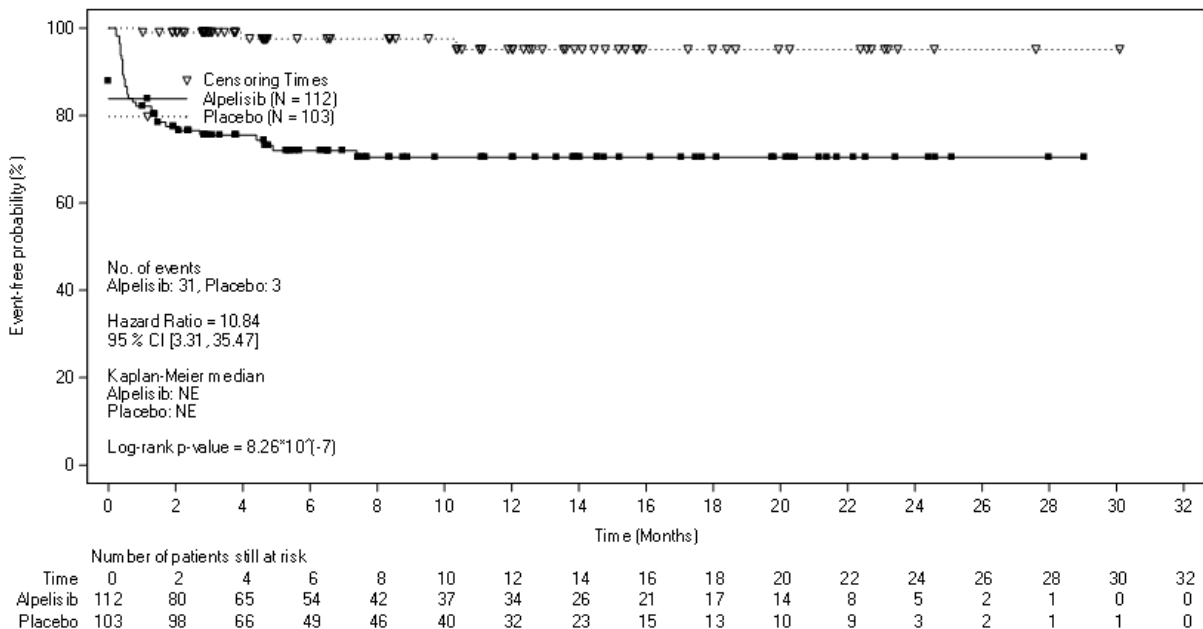


Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Stomatitis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Lungenmetastasen: nein“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

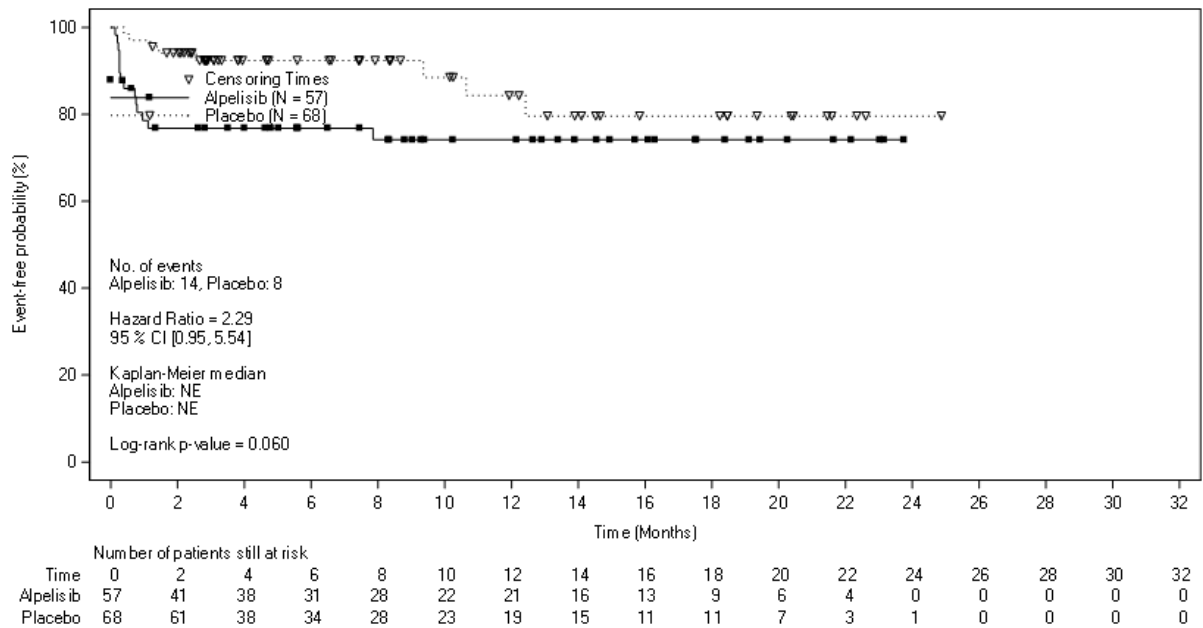


Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Stomatitis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Lungenmetastasen: ja“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

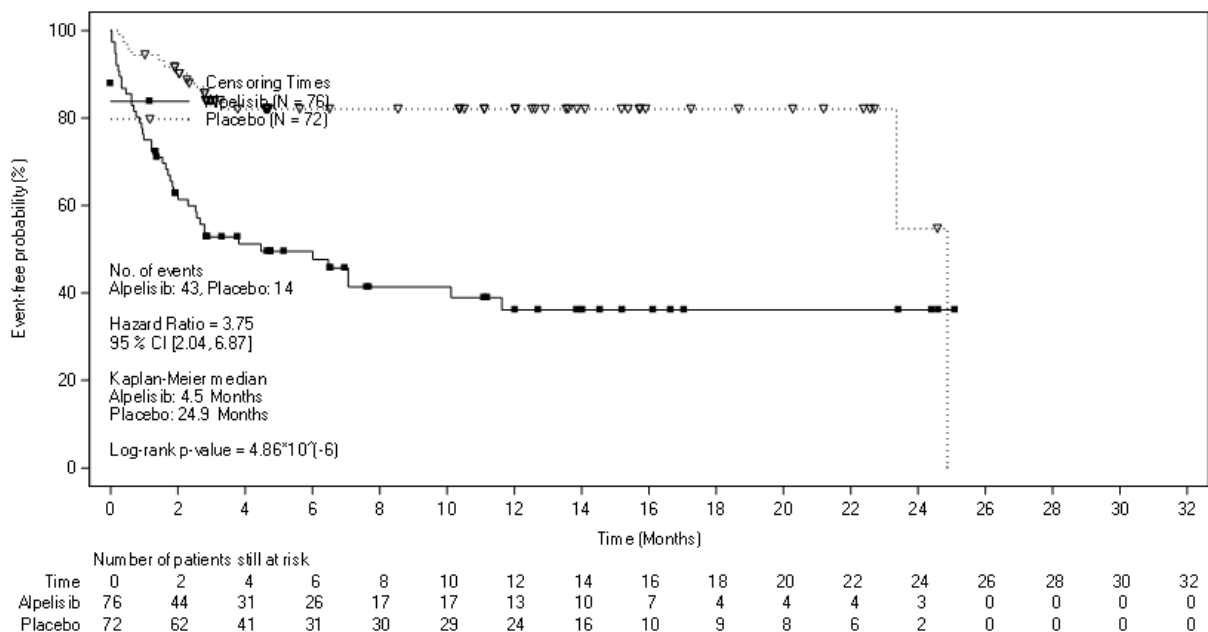


Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Viszerale Erkrankung: nein“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

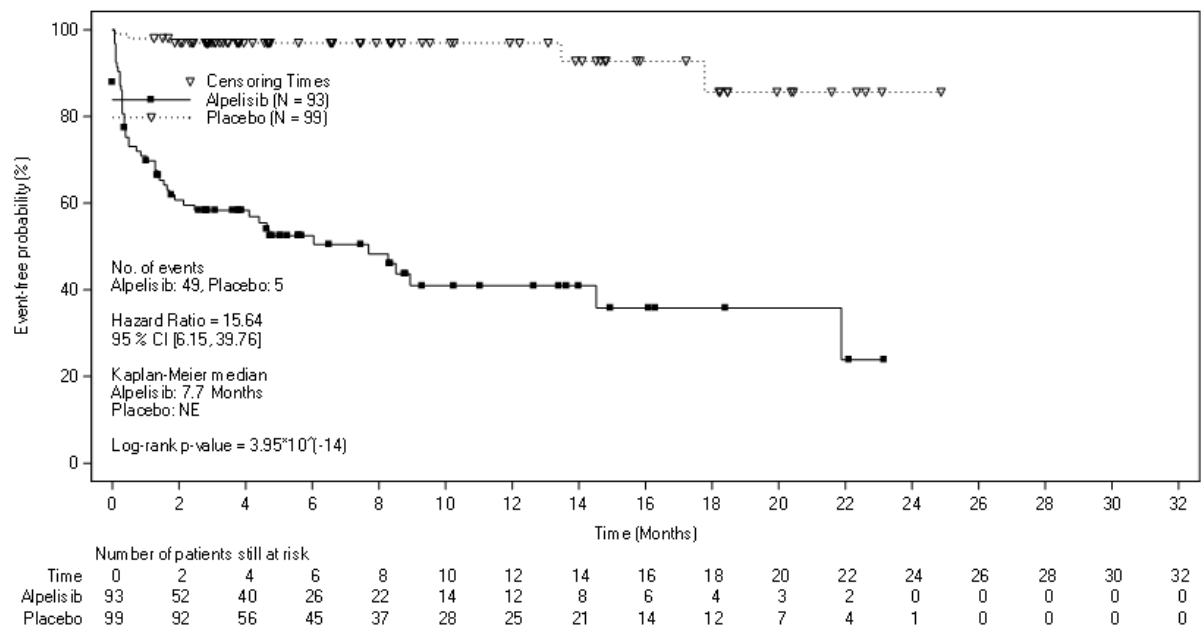


Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Viszerale Erkrankung: ja“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

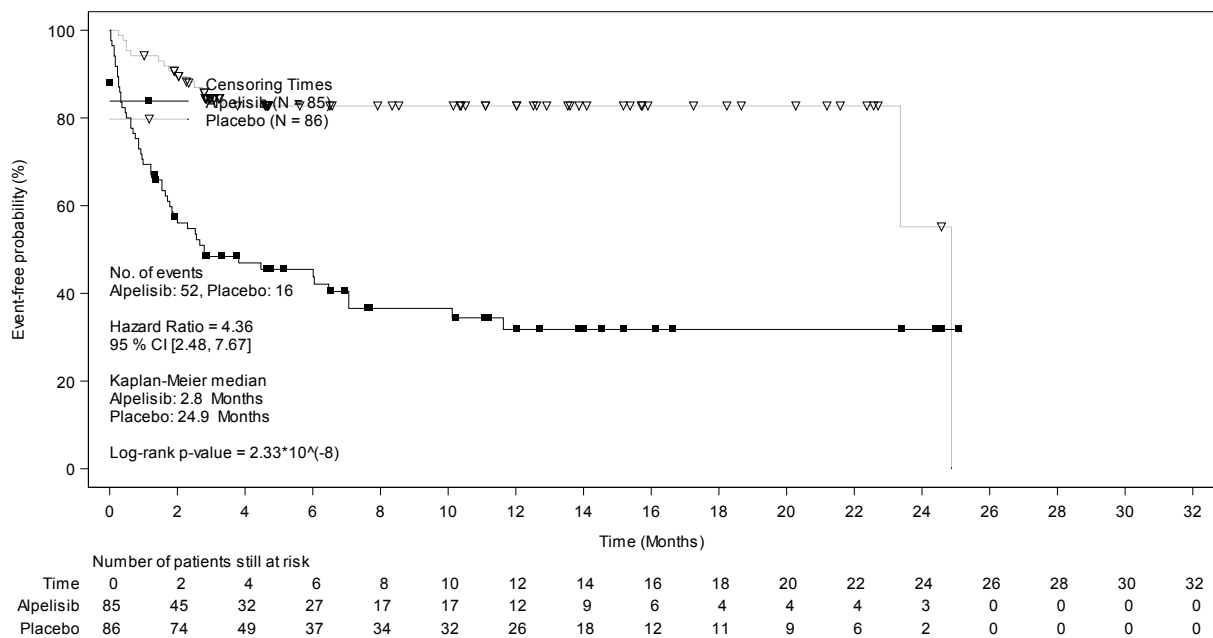


Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Lungen- und/oder Lebermetastasen: nein“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

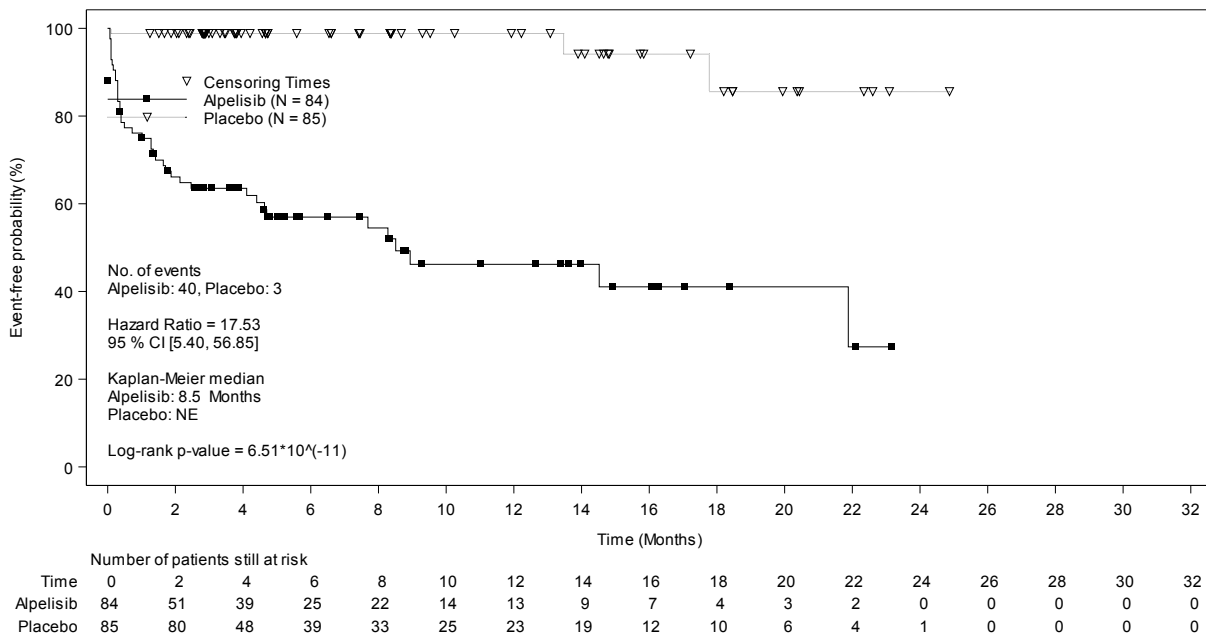


Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Lungen- und/oder Lebermetastasen: ja“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

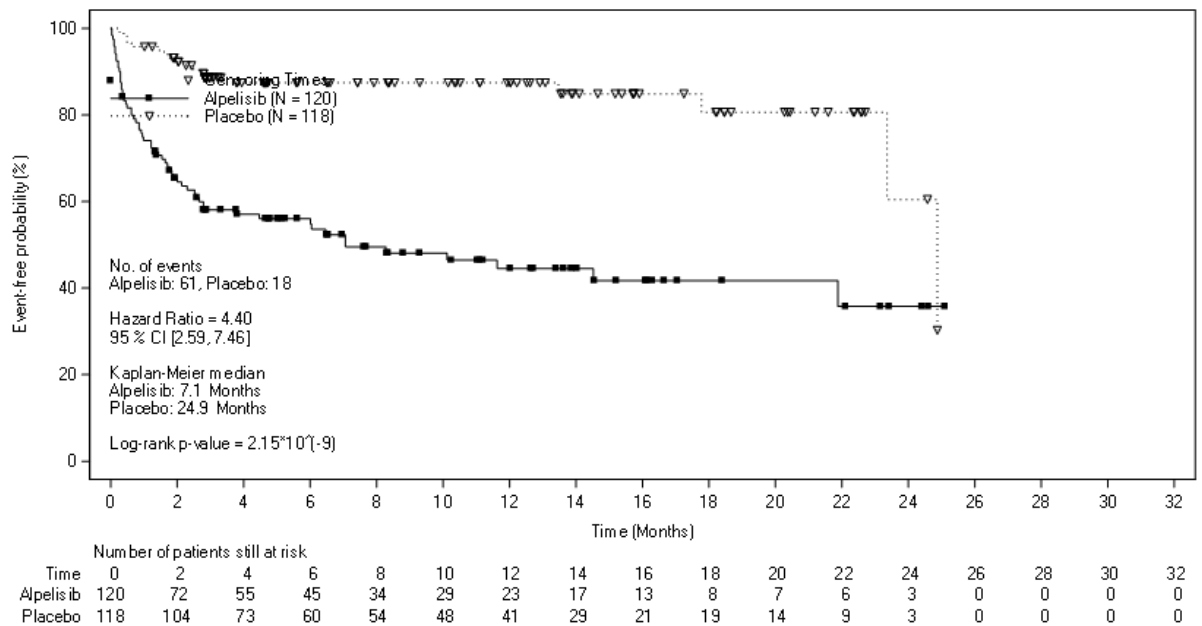


Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Lebermetastasen: nein“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

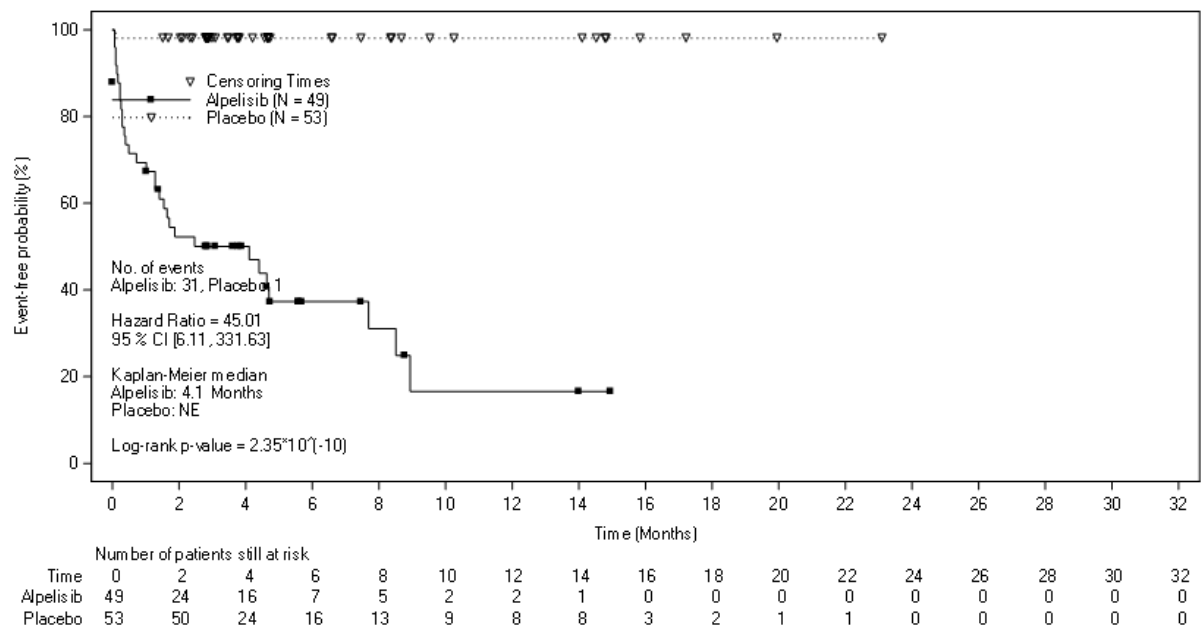


Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Lebermetastasen: ja“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

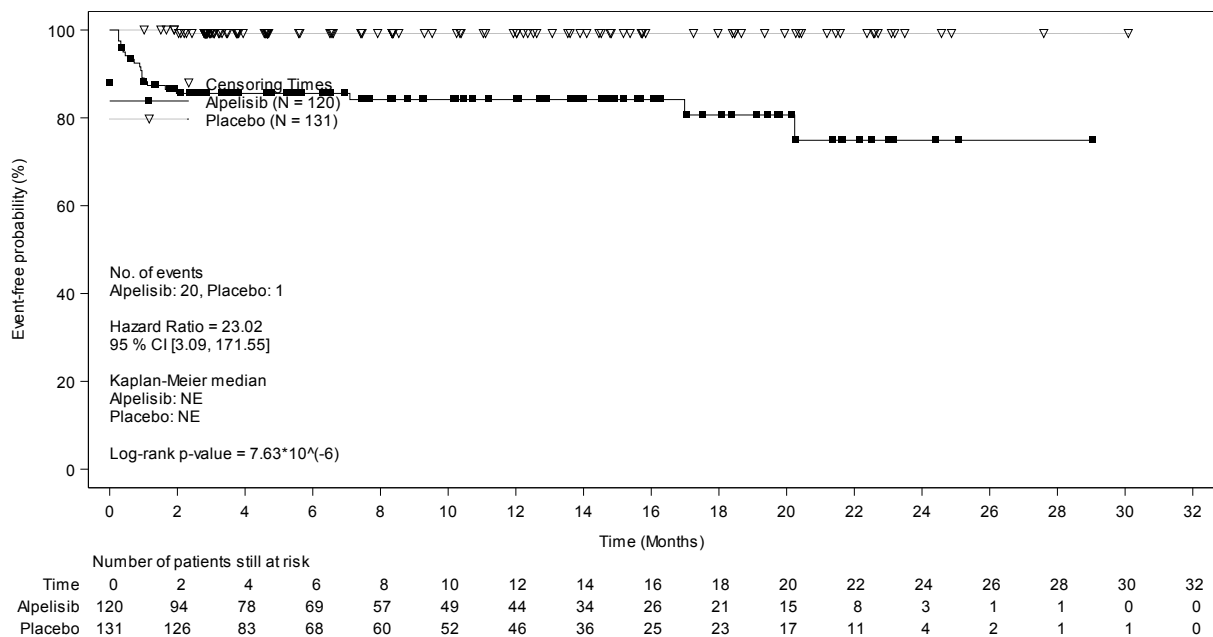


Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungserkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Progesteron-Rezeptor-Status: positiv“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

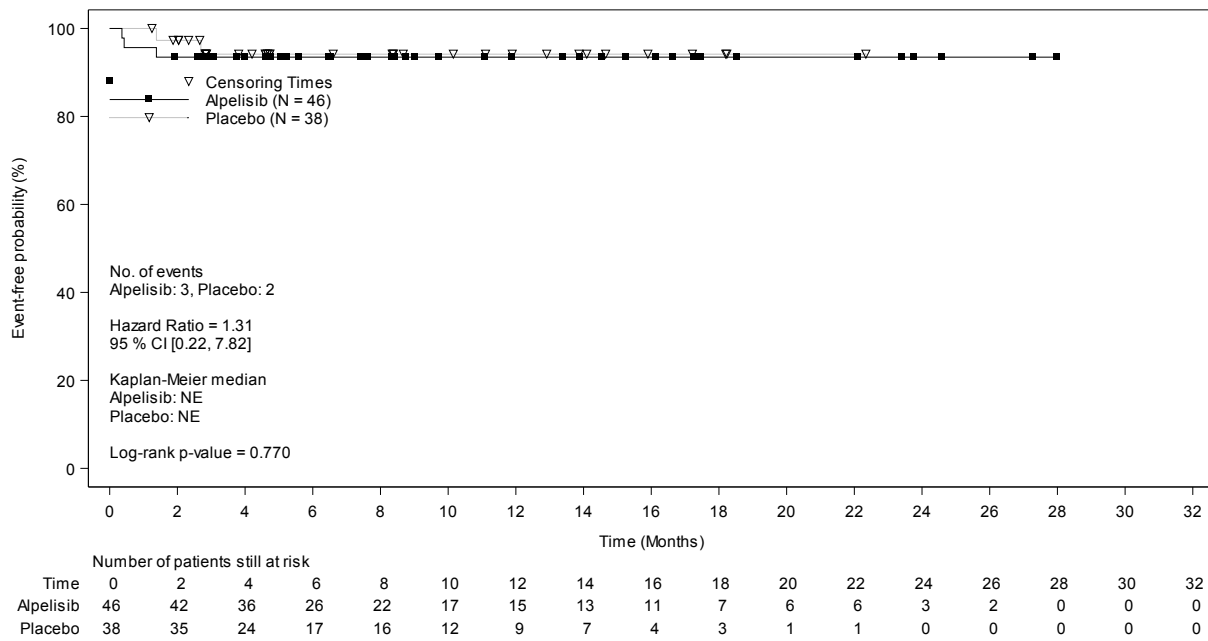


Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungserkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Progesteron-Rezeptor-Status: negativ“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

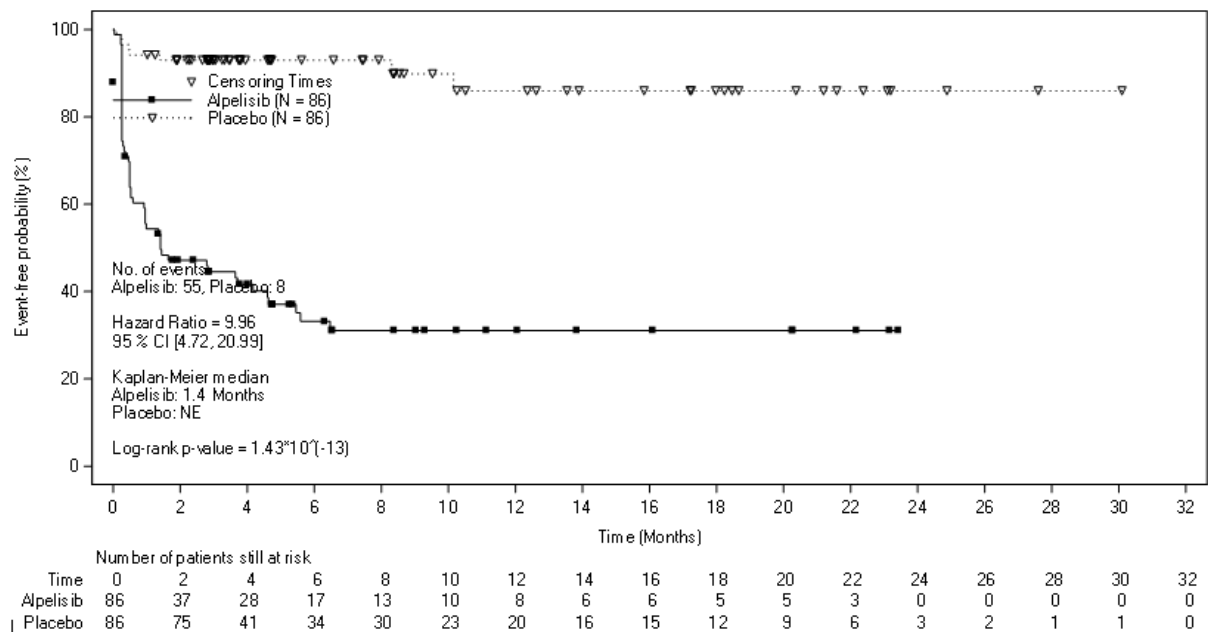


Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Europa“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

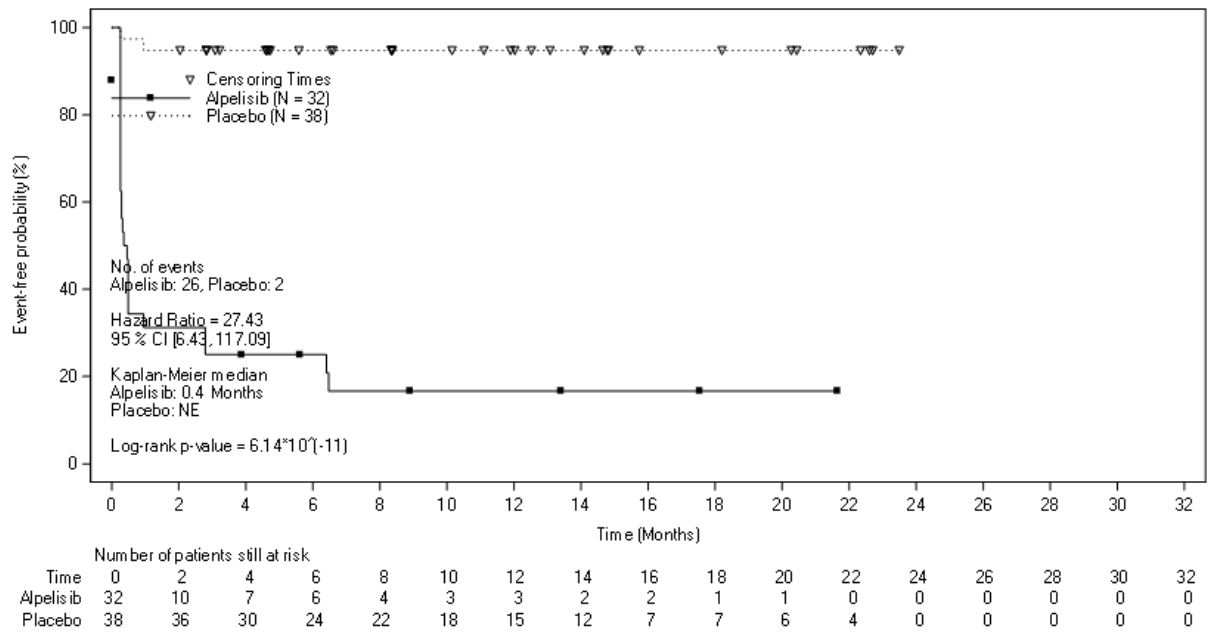


Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Asien“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

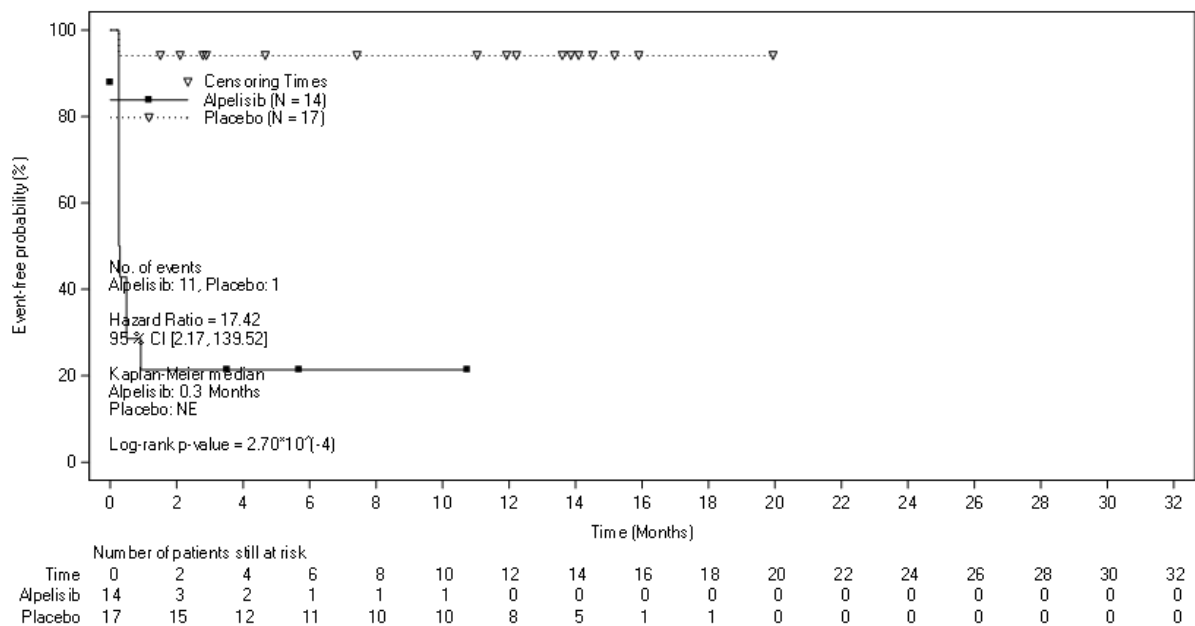


Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Lateinamerika“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

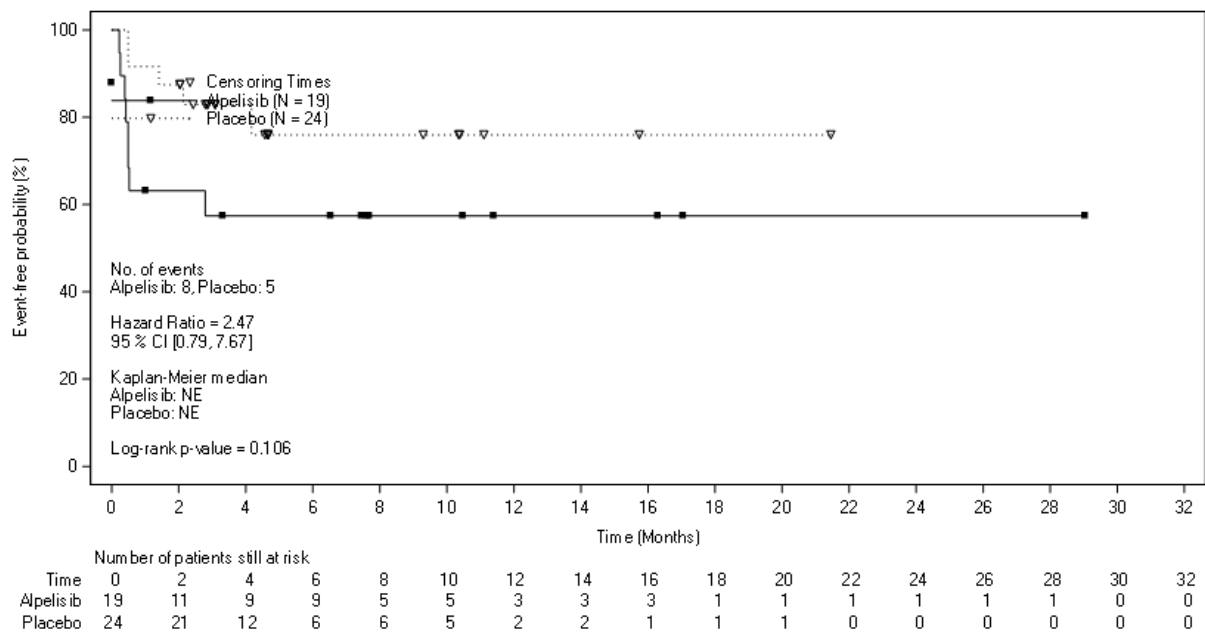


Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Nordamerika“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

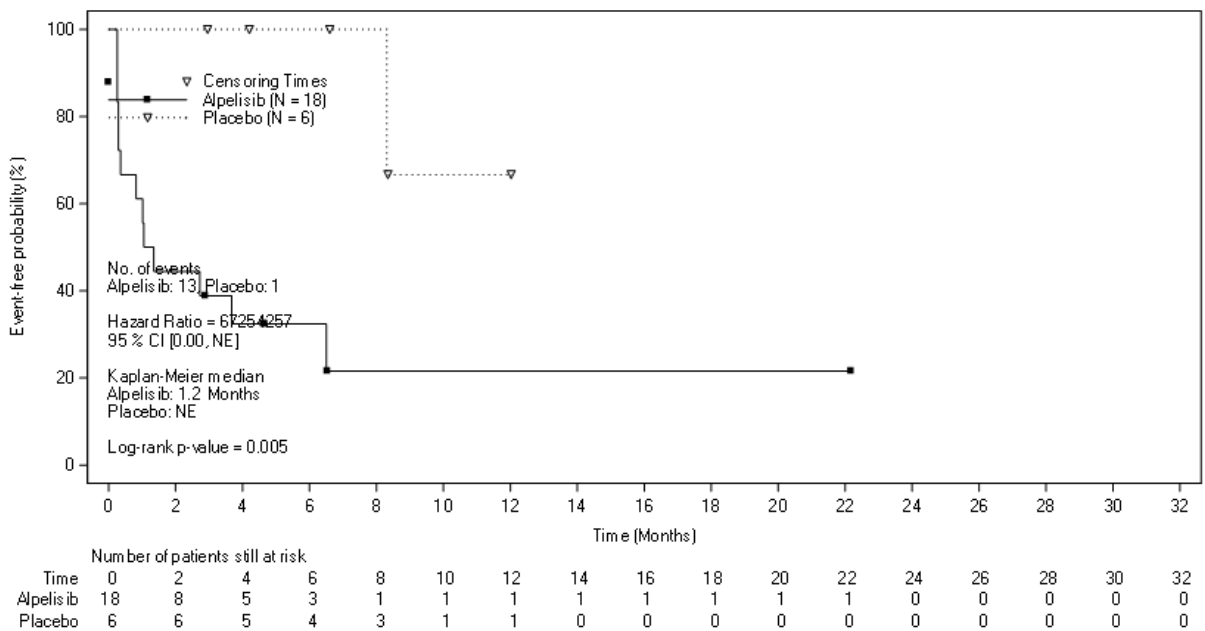


Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Andere“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

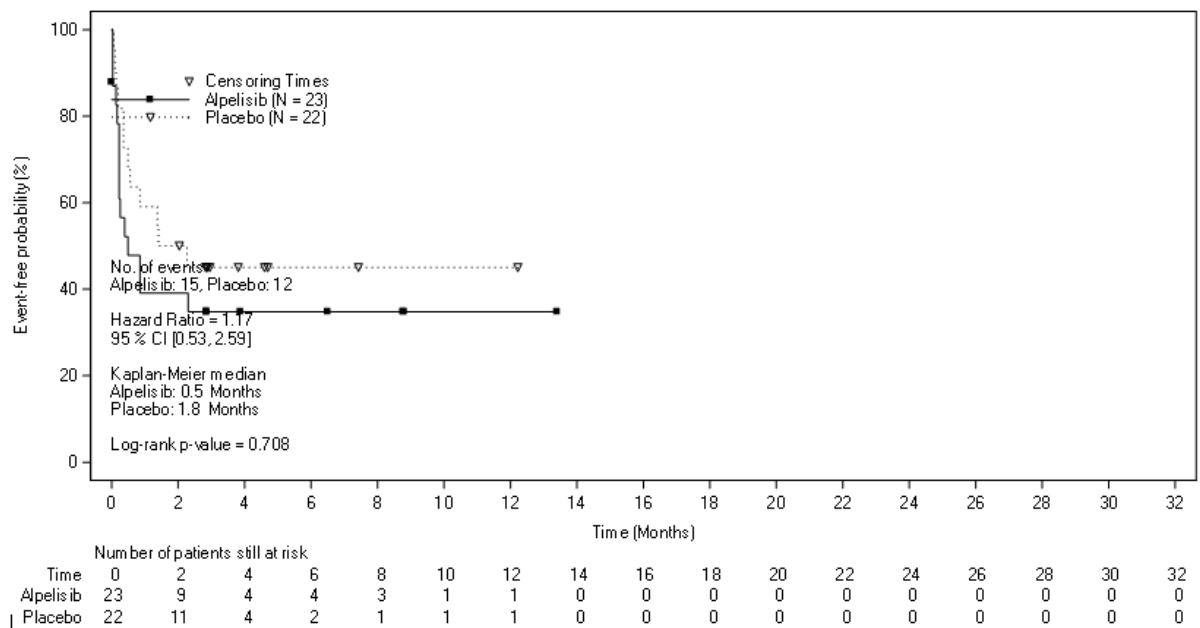


Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Toxizität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Primäre endokrine Resistenz“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

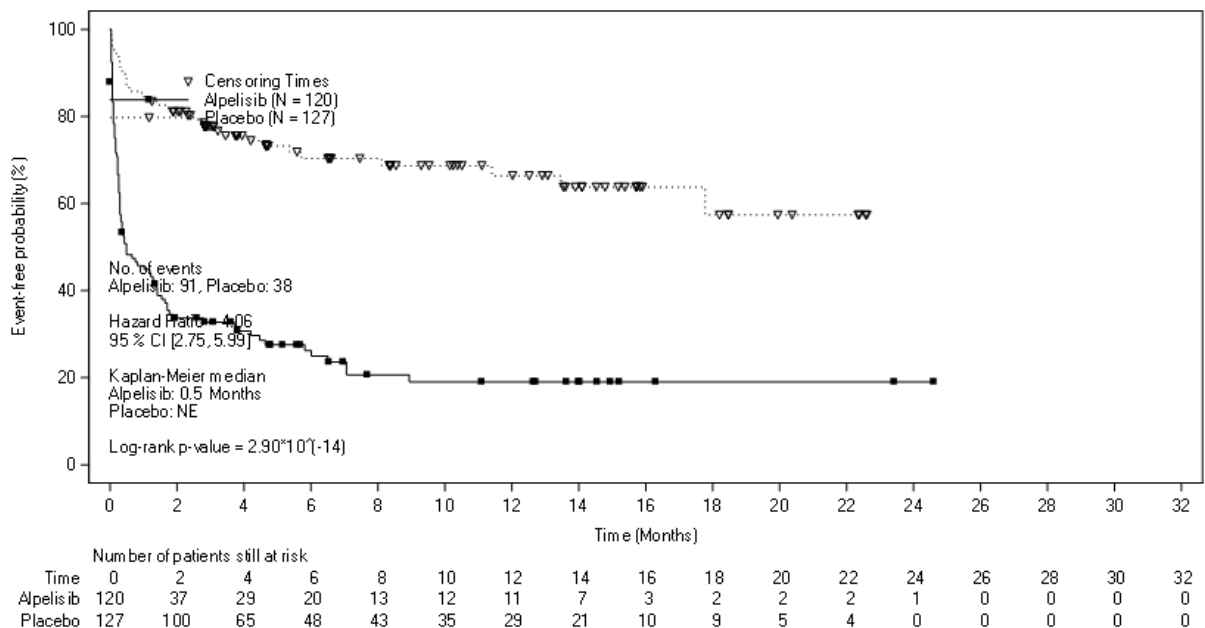


Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Toxizität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Sekundäre Resistenz“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

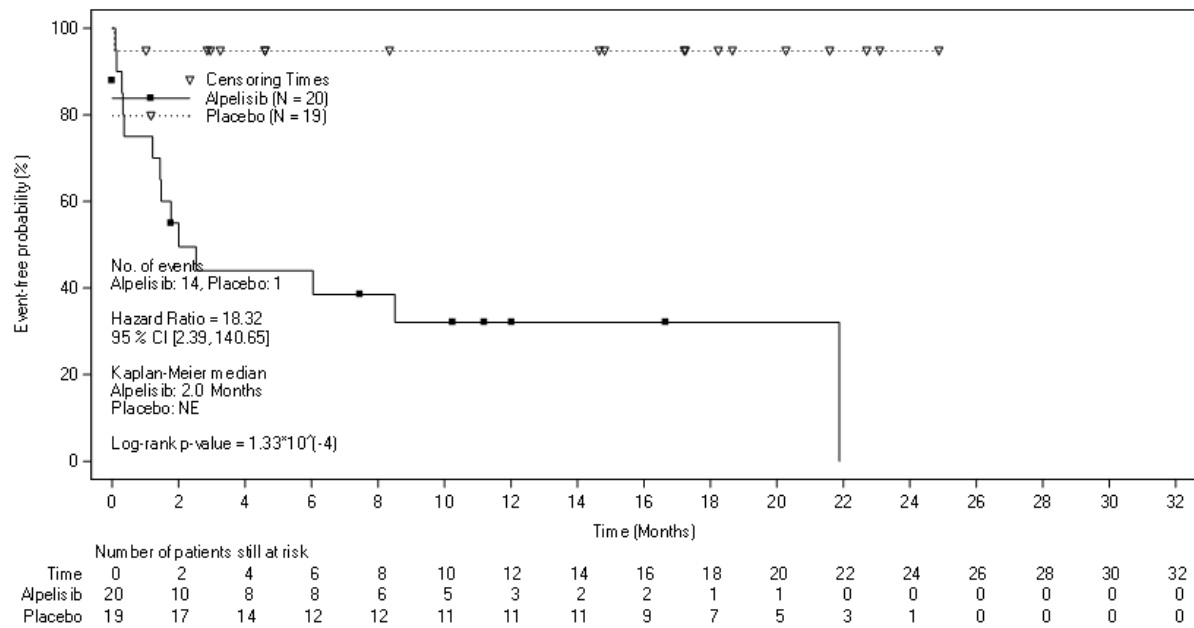


Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Toxizität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Endokrin-sensitiv“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

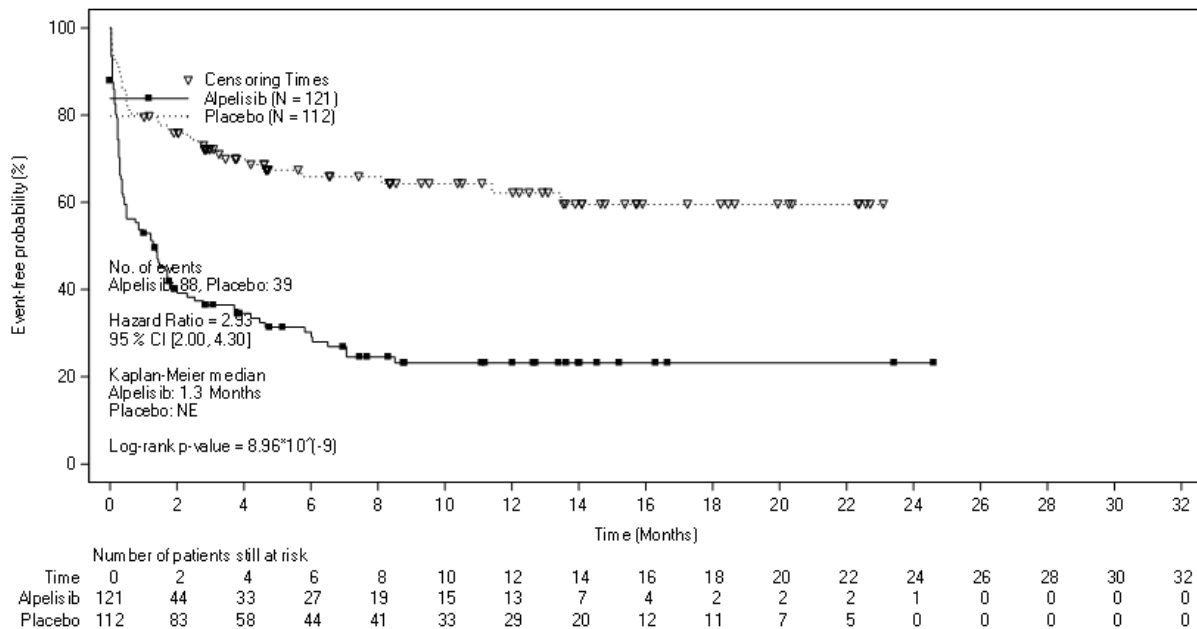


Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Toxizität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Anzahl Metastasen-Lokalisationen < 3“ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

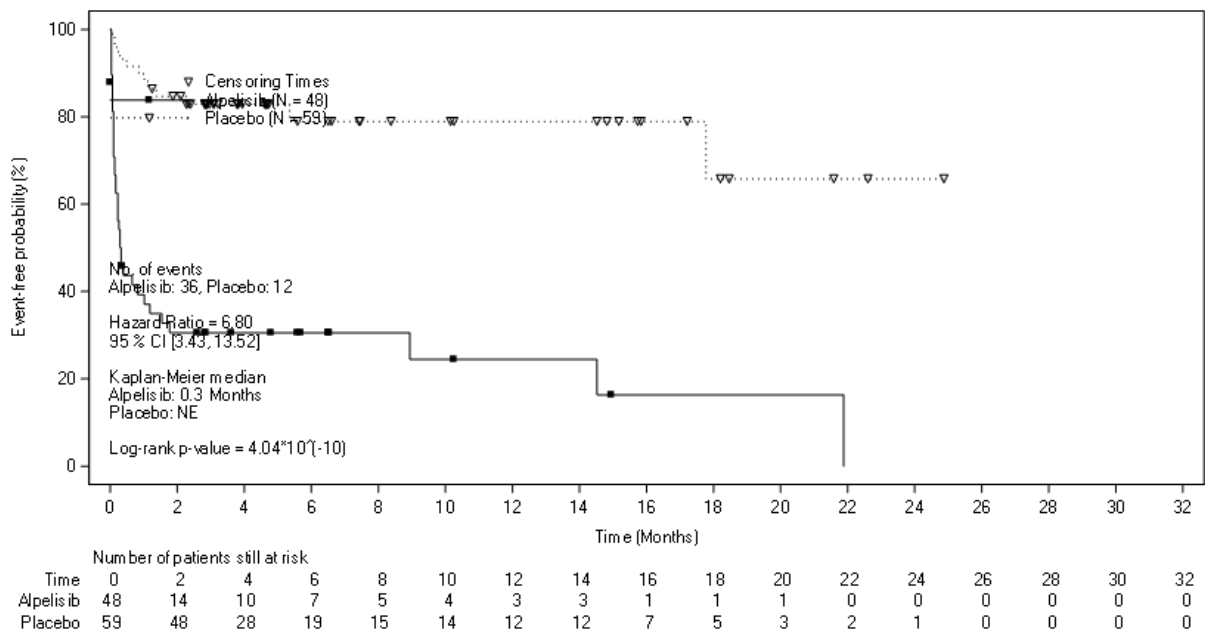


Abbildung 4-234: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Toxizität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Anzahl Metastasen-Lokalisationen ≥ 3 “ (Datenschnitt 12. Juni 2018)

4.7.3.8 Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen – 1. Datenschnitt

In der Tabelle 4-40 sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu Merkmalen mit signifikantem Interaktionsterm beim 1. Datenschnitt zusammengefasst. Die Subgruppenanalysen zu Merkmalen ohne signifikantem Interaktionsterm beim 1. Datenschnitt sind in Modul 5 abgelegt und werden in diesem Anhang nicht dargestellt, da gegenüber den entsprechenden Ergebnissen des 2. Datenschnittes (s. Abschnitt 4.7.4) aufgrund der kürzeren Beobachtungsdauer kein Erkenntnisgewinn zu erwarten ist.

Tabelle 4-40: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen zu Merkmalen mit signifikantem Interaktionsterm beim 1. Datenschnitt (Datenschnitt 12. Juni 2018)

Endpunkt [‡] Merkmal	IA- Test p- Wert*	Subgruppe	Alpelisib + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Placebo + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Alpelisib vs. Placebo HR [95%-KI] [†]	p- Wert [‡]
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik**[‡]: EORTC QLQ-C30 Fatigue						
Lungen- und/ oder Leber- metastasen	0,018	ja	21/84 (25,0)	30/86 (34,9)	0,66 [0,38; 1,18]	0,152
		nein	41/85 (48,2)	23/86 (26,7)	1,69 [1,01; 2,83]	
Viszerale Erkrankung	0,034	ja	25/93 (26,9)	34/100 (34,0)	0,76 [0,44; 1,29]	0,289
		nein	37/76 (48,7)	19/72 (26,4)	1,71 [0,98; 2,99]	
Lungen- metastasen	0,019	ja	11/57 (19,3)	24/68 (35,3)	0,58 [0,28; 1,20]	0,138
		nein	51/112 (45,5)	29/104 (27,9)	1,46 [0,92; 2,32]	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik**[‡]: EORTC QLQ-C30 Schmerzen						
Baseline- ECOG-PS	0,002	0	26/112 (23,2)	14/113 (12,4)	1,58 [0,82; 3,06]	0,169
		1	10/56 (17,9)	24/58 (41,4)	0,30 [0,14; 0,67]	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik**[‡]: EORTC QLQ-C30 Obstipation						
Baseline- ECOG-PS	0,025	0	5/112 (4,5)	2/113 (1,8)	2,23 [0,43; 11,52]	0,326
		1	1/56 (1,3)	9/58 (15,5)	0,10 [0,01; 0,79]	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik**[‡]: EORTC QLQ-C30 Appetitverlust						
Lungen- metastasen	0,015	ja	3/57 (5,3)	10/68 (14,7)	0,38 [0,10; 1,42]	0,137
		nein	10/112 (8,9)	2/104 (1,9)	4,28 [0,94; 19,59]	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik**[‡]: BPI-SF: Schmerz-Interferenz-Index						
Baseline- ECOG-PS	0,012	0	34/112 (30,4)	21/113 (18,6)	1,47 [0,85; 2,54]	0,152
		1	10/56 (17,9)	18/58 (31,0)	0,44 [0,19; 1,03]	
Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands**[‡]: EQ-5D VAS						
Alter	0,014	< 65 Jahre	22/95 (23,2)	29/89 (32,6)	0,64 [0,36; 1,13]	0,120
		≥ 65 Jahre	32/74 (43,2)	22/83 (26,5)	1,58 [0,91; 2,74]	

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

Endpunkt [‡] Merkmal	IA- Test p- Wert*	Subgruppe	Alpelisib + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Placebo + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Alpelisib vs. Placebo HR [95%-KI] [†]	p- Wert [‡]
Vorherige Therapie mit Tamoxifen	0,014	ja	12/59 (20,3)	17/62 (27,4)	0,45 [0,21; 0,97]	0,038
		nein	42/110 (38,2)	34/110 (30,9)	1,38 [0,87; 2,19]	0,169
Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität**: EORTC QLQ-C30						
Körperliche Funktion						
Baseline- ECOG-PS	0,010	0	34/112 (30,4)	23/113 (20,4)	1,36 [0,79; 2,33]	0,261
		1	12/56 (21,4)	25/58 (43,1)	0,48 [0,23; 0,97]	0,035
Vorherige Therapie mit Tamoxifen	0,010	ja	8/59 (13,6)	16/62 (25,8)	0,31 [0,13; 0,75]	0,007
		nein	38/110 (34,5)	33/110 (30,0)	1,26 [0,78; 2,02]	0,330
Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität**: EORTC QLQ-C30						
Rollenfunktion						
Baseline- ECOG-PS	2,83*10 ⁻⁴	0	42/112 (37,5)	23/113 (20,4)	1,69 [1,01; 2,84]	0,042
		1	15/56 (26,8)	31/58 (53,4)	0,40 [0,21; 0,76]	0,004
PIK3CA- Mutation	0,049	E542K	6/20 (30,0)	14/29 (48,3)	0,30 [0,09; 1,07]	0,049
		E545X	11/45 (24,4)	15/43 (34,9)	0,67 [0,31; 1,47]	0,317
		H1047X	36/92 (39,1)	21/81 (25,9)	1,52 [0,87; 2,64]	0,134
PIK3CA- Mutation nach Lokalisation	0,021	Exon 20	36/92 (39,1)	21/81 (25,9)	1,52 [0,87; 2,64]	0,134
		Exon 9	18/68 (26,5)	30/77 (39,0)	0,52 [0,28; 0,97]	0,036
Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität**: EORTC QLQ-C30						
Emotionale Funktion						
Baseline- ECOG-PS	0,047	0	35/112 (31,3)	21/113 (18,6)	1,45 [0,84; 2,50]	0,180
		1	18/56 (32,1)	26/58 (44,8)	0,61 [0,31; 1,18]	0,127
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis						
Nur Knochen- metastasen	0,008	ja	42/42 (100)	33/35 (94,3)	1,49 [0,93; 2,40]	0,091
		Nein	126/127 (99,2)	119/136 (87,5)	2,94 [2,21; 3,90]	<0,001
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Erkrankungen des Nervensystems						
Ethnie	0,024	Weiß	49/117 (41,9)	29/108 (26,9)	1,49 [0,94; 2,36]	0,085
		Asiatisch	17/34 (50,0)	6/40 (15,0)	4,36 [1,69; 11,29]	0,001
		Schwarz/afro- amerikanisch	1/1 (100)	3/3 (100)	k. A.	k. A.
		Andere	5/17 (29,4)	10/20 (50,0)	0,57 [0,18; 1,79]	0,335
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Gastrointestinale Erkrankungen						
Alter	0,049	< 75 Jahre	128/149 (85,9)	75/145 (51,7)	2,79 [2,08; 3,74]	<0,001
		≥ 75 Jahre	18/20 (90,0)	8/26 (30,8)	6,21 [2,41; 16,04]	<0,001

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

Endpunkt [‡] Merkmal	IA-Test p-Wert*	Subgruppe	Alpelisib + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Placebo + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Alpelisib vs. Placebo HR [95%-KI] [†]	p- Wert [‡]
Ethnie	0,045	Weiß	99/117 (84,6)	49/108 (45,4)	2,92 [2,05; 4,15]	<0,001
		Asiatisch	31/34 (91,2)	17/40 (42,5)	5,71 [2,85; 11,41]	<0,001
		Schwarz/afro- amerikanisch	1/1 (100)	3/3 (100)	n.d.	n.d.
		Andere	15/17 (88,2)	14/20 (70,0)	2,61 [1,12; 6,07]	0,024
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Allgemeine Erkrankungen am Verabreichungsort						
Baseline- ECOG-PS	0,038	0	76/112 (67,9)	49/113 (43,4)	2,05 [1,43; 2,95]	<0,001
		1	30/56 (53,6)	28/57 (49,1)	1,18 [0,69; 2,01]	0,543
PIK3CA- Mutation	0,037	E542K	8/20 (40,0)	16/29 (55,2)	0,79 [0,33; 1,90]	0,606
		E545X	30/45 (66,7)	19/43 (44,2)	1,87 [1,04; 3,36]	0,033
		H1047X	60/92 (65,2)	36/80 (45,0)	1,91 [1,25; 2,93]	0,002
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Alter	0,046	< 75 Jahre	118/149 (79,2)	42/145 (29,0)	4,59 [3,20; 6,57]	<0,001
		≥ 75 Jahre	18/20 (90,0)	4/26 (15,4)	24,38 [5,51; 107,82]	<0,001
Region	0,002	Europa	63/86 (73,3)	22/86 (25,6)	4,58 [2,79; 7,51]	<0,001
		Asien	31/32 (96,9)	6/38 (15,8)	14,60 [5,91; 36,11]	<0,001
		Lateinamerika	11/14 (78,6)	3/17 (17,6)	6,40 [1,71; 23,97]	0,002
		Nordamerika	16/19 (84,2)	13/24 (54,2)	2,08 [0,93; 4,65]	0,065
		Andere	15/18 (83,3)	2/6 (33,3)	8,45 [1,07; 67,00]	0,017
Vorherige Therapie mit Tamoxifen	0,028	ja	41/59 (69,5)	18/61 (29,5)	3,07 [1,76; 5,37]	<0,001
		nein	95/110 (86,4)	28/110 (25,5)	7,54 [4,83; 11,76]	<0,001
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Übelkeit						
Endokrin- resistent vs. - sensitiv	0,027	Primär resistent	7/23 (30,4)	8/22 (36,4)	0,62 [0,20; 1,90]	0,391
		Sekundär resistent	61/120 (50,8)	25/127 (19,7)	3,32 [2,08; 5,31]	<0,001
		Sensitiv	7/20 (35,0)	1/19 (5,3)	7,28 [0,89; 59,50]	0,030
Anzahl Metastasen- Lokalisationen	0,007	< 3	51/121 (42,1)	28/112 (25,0)	1,93 [1,21; 3,07]	0,005
		≥ 3	26/48 (54,2)	6/59 (10,2)	8,15 [3,12; 21,30]	<0,001
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Appetitsabnahme						
Baseline- ECOG-PS	0,049	0	35 /112(31,3)	4/113 (3,5)	9,64 [3,43; 27,15]	<0,001
		1	21/56 (37,5)	9/57 (15,8)	2,55 [1,16; 5,64]	0,017

Endpunkt [‡] Merkmal	IA- Test p- Wert*	Subgruppe	Alpelisib + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Placebo + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Alpelisib vs. Placebo HR [95%-KI] [†]	p- Wert [‡]
Endokrin- resistent vs. - sensitiv	0,039	Primär resistent	5/23 (21,7)	4/22 (18,2)	1,04 [0,27; 3,95]	0,970
		Sekundär resistent	43/120 (35,8)	7/127 (5,5)	7,71 [3,46; 17,18]	<0,001
		Sensitiv	5/20 (25,0)	2/19 (10,5)	2,28 [0,44; 11,82]	0,313
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Exanthem/Hautausschlag						
Vorherige Therapie mit CDK4/6- Inhibitor	0,018	ja	3/9 (33,3)	3/11 (27,3)	1,11 [0,22; 5,52]	0,898
		nein	64/160 (40,0)	8/160 (5,0)	9,78 [4,68; 20,40]	<0,001
Viszerale Erkrankung	0,029	ja	44/93 (47,3)	4/99 (4,0)	15,08 [5,39; 42,17]	<0,001
		nein	23/76 (30,3)	7/72 (9,7)	3,54 [1,52; 8,26]	0,002
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Stomatitis						
Lungen- metastasen	0,041	ja	14 (24,6)	8 (11,8)	2,33 [0,97; 5,61]	0,052
		nein	31 (27,7)	3 (2,9)	10,68 [3,26; 34,96]	<0,001
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe						
Viszerale Erkrankung	0,014	ja	49/93 (52,7)	5/99 (5,1)	15,64 [6,15; 39,76]	<0,001
		nein	43/76 (56,6)	14/72 (19,4)	3,75 [2,04; 6,87]	<0,001
Lungen- und/oder Leber- metastasen	0,033	ja	40/84 (47,6)	3/85 (3,5)	17,53 [5,40; 56,85]	<0,001
		nein	52/85 (61,2)	16/86 (18,6)	4,36 [2,48; 7,67]	<0,001
Leber- metastasen	0,020	ja	31/49 (63,3)	1/53 (1,9)	45,01 [6,11; 331,63]	<0,001
		nein	61/120 (50,8)	18/118 (15,3)	4,40 [2,59; 7,46]	<0,001
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Progesteron- Rezeptorstatus	0,031	Positiv	20/120 (16,7)	1/131 (0,8)	23,02 [3,09; 171,55]	<0,001
		Negativ	3/46 (6,5)	2/38 (5,3)	1,31 [0,22; 7,82]	0,770
Östrogen- und Progesteron- Rezeptorstatus	0,033	Beide positiv	19/120 (16,1)	1/131 (0,8)	22,14 [2,96; 165,44]	<0,001
		Positiv/negativ	3/46 (6,5)	2/38 (5,3)	1,31 [0,22; 7,82]	0,770
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Hyperglykämie						
Region	0,036	Europa	55/86 (64,0)	8/86 (9,3)	9,96 [4,72; 20,99]	<0,001
		Asien	26/32 (81,3)	2/38 (5,3)	27,43 [6,43; 117,09]	<0,001
		Lateinamerika	11/14 (78,6)	1/17 (5,9)	17,42 [2,17; 139,52]	<0,001

Endpunkt [‡] Merkmal	IA- Test p- Wert*	Subgruppe	Alpelisib + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Placebo + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Alpelisib vs. Placebo HR [95%-KI] [†]	p- Wert [†]
		Nordamerika	8/19 (42,1)	5/24 (20,8)	2,47 [0,79; 7,67]	0,106
		Andere	13/18 (72,2)	1/6 (16,7)	6,37E7 [0,00; n.e.]	0,005
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Gastrointestinale Toxizität						
Endokrin- resistent vs. - sensitiv	0,012	Primär resistent	15/23 (65,2)	12/22 (54,5)	1,17 [0,53; 2,59]	0,708
		Sekundär resistent	91/120 (75,8)	38/127 (29,9)	4,06 [2,75; 5,99]	<0,001
		Sensitiv	14/20 (70,0)	1/19 (5,3)	18,32 [2,39; 140,65]	<0,001
Anzahl Metastasen- Lokalisationen	0,032	< 3	88/121 (72,7)	39/112 [34,8]	2,93 [2,00; 4,30]	<0,001
		≥ 3	36/48 (75,0)	12/59 (20,3)	6,80 [3,43; 13,52]	<0,001
<p>* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable</p> <p>** Eine Zunahme (EORTC QLQ-C30) oder Abnahme (EQ-5D VAS) des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.</p> <p>† HR und das dazugehörige 95 %-KI für Alpelisib versus Placebo basierend auf Wald-Test zum Cox-Regressionsmodell; p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test. Cox-Regression und Logrank-Test jeweils stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).</p> <p>‡ Dargestellt sind Ergebnisse aus Subgruppenanalysen zu Merkmalen mit einem Interaktions-p-Wert < 0,05.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; SOC, System Organ Class</p>						

4.7.4 Subgruppenanalysen zu Merkmalen ohne signifikanten Interaktionsterm (2. Datenschnitt)**4.7.4.1 Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben (OS) – 2. Datenschnitt**

Table 11.1-2.i
Stratified log-rank test and Cox regression model for OS (months), comparison of treatment with control in subgroup i
(Full Analysis Set, PIK3CA mutant cohort)

	Event/N (%)	Stratified Log-rank Test		Cox Model	
		Median Time (95% CI) (months) (3)	p-value (4)	Hazard Ratio (5)	95% CI
Presence of lung metastases (Yes)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	26/ 57 (45.6)	37.2 (22.80,NE)	0.315	0.77	(0.46,1.29)
Placebo qd + Fulv	37/ 68 (54.4)	25.8 (18.99,46.16)			
Presence of lung metastases (No)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	43/112 (38.4)	41.5 (31.64,NE)	0.271	0.79	(0.52,1.20)
Placebo qd + Fulv	47/104 (45.2)	35.7 (28.98,NE)			
Presence of liver metastases (Yes)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	27/ 49 (55.1)	28.1 (17.81,38.21)	0.059	0.62	(0.38,1.02)
Placebo qd + Fulv	41/ 54 (75.9)	22.2 (15.38,25.59)			
Presence of liver metastases (No)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	42/120 (35.0)	41.5 (36.60,NE)	0.660	0.91	(0.59,1.39)
Placebo qd + Fulv	43/118 (36.4)	46.2 (34.63,NE)			

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

	Event/N (%)	Stratified Log-rank Test		Cox Model	
		Median Time (95% CI) (months) (3)	p-value (4)	Hazard Ratio (5)	95% CI
Bone lesions only (Yes)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/ 42 (33.3)	NE (29.80,NE)	0.260	1.64	(0.69,3.92)
Placebo qd + Fulv	8/ 35 (22.9)	NE (37.68,NE)			
Bone lesions only (No)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	55/127 (43.3)	38.2 (30.23,NE)	0.043	0.70	(0.49,0.99)
Placebo qd + Fulv	76/137 (55.5)	27.8 (22.80,34.50)			
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 9 (66.7)	29.8 (6.67,38.21)	0.448	0.64	(0.20,2.06)
Placebo qd + Fulv	7/ 11 (63.6)	12.9 (2.46,NE)			
Prior CDK4/6 inhibitor (No prior use)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	63/160 (39.4)	40.6 (34.10,NE)	0.151	0.78	(0.56,1.09)
Placebo qd + Fulv	77/161 (47.8)	34.6 (28.45,NE)			
PTEN loss of expression (Yes)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 6 (16.7)	NE (28.68,NE)	0.156	0.24	(0.03,2.00)
Placebo qd + Fulv	10/ 14 (71.4)	25.9 (8.41,30.52)			
PTEN loss of expression (No)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	68/163 (41.7)	40.6 (31.87,NE)	0.335	0.85	(0.61,1.19)
Placebo qd + Fulv	73/157 (46.5)	35.5 (27.83,NE)			
Age (<65 Years)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	41/ 95 (43.2)	38.2 (31.64,NE)	0.297	0.79	(0.52,1.23)
Placebo qd + Fulv	43/ 89 (48.3)	31.2 (22.80,NE)			
Age (>=65 Years)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	28/ 74 (37.8)	40.6 (29.63,NE)	0.227	0.74	(0.45,1.21)
Placebo qd + Fulv	41/ 83 (49.4)	34.5 (26.45,NE)			
Age (<75 Years)					

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

	Event/N (%)	Stratified Log-rank Test		Cox Model	
		Median Time (95% CI) (months) (3)	p-value (4)	Hazard Ratio (5)	95% CI
Alpelisib 300mg qd + Fulv	61/149 (40.9)	40.6 (34.10,NE)	0.239	0.81	(0.57,1.15)
Placebo qd + Fulv	68/146 (46.6)	34.6 (28.98,NE)			
Age (>=75 Years)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 20 (40.0)	29.6 (14.55,NE)	0.385	0.68	(0.28,1.63)
Placebo qd + Fulv	16/ 26 (61.5)	23.0 (13.17,46.16)			
Race (Asian)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/ 34 (38.2)	NE (29.08,NE)	0.359	1.45	(0.65,3.19)
Placebo qd + Fulv	13/ 40 (32.5)	NE (31.24,NE)			
Race (White)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	49/117 (41.9)	40.6 (32.20,NE)	0.029	0.65	(0.44,0.96)
Placebo qd + Fulv	59/109 (54.1)	29.3 (22.80,35.48)			
Race (Other)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 17 (41.2)	NE (18.07,NE)	0.716	0.83	(0.31,2.22)
Placebo qd + Fulv	11/ 20 (55.0)	23.0 (17.35,NE)			
Region (Europe)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	37/ 86 (43.0)	37.2 (29.67,NE)	0.154	0.73	(0.47,1.13)
Placebo qd + Fulv	45/ 87 (51.7)	29.3 (23.03,NE)			
Region (North America)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 19 (26.3)	41.5 (38.21,NE)	0.013	0.27	(0.09,0.81)
Placebo qd + Fulv	16/ 24 (66.7)	20.6 (12.78,37.68)			
Region (Asia)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/ 32 (40.6)	NE (19.35,NE)	0.270	1.57	(0.70,3.54)
Placebo qd + Fulv	12/ 38 (31.6)	NE (31.24,NE)			
Region (Latin America)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 14 (35.7)	NE (18.86,NE)	0.982	0.98	(0.26,3.76)

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

	Event/N (%)	Stratified Log-rank Test		Cox Model	
		Median Time (95% CI) (months) (3)	p-value (4)	Hazard Ratio (5)	95% CI
Placebo qd + Fulv	6/ 17 (35.3)	NE (8.41,NE)			
Region (Other)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 18 (50.0)	29.8 (16.82,NE)	0.670	0.76	(0.22,2.69)
Placebo qd + Fulv	5/ 6 (83.3)	21.5 (10.25,35.71)			
ECOG performance status (0)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	39/112 (34.8)	NE (36.60,NE)	0.186	0.75	(0.49,1.15)
Placebo qd + Fulv	49/113 (43.4)	37.7 (30.62,NE)			
ECOG performance status (1)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	30/ 56 (53.6)	29.6 (18.14,41.46)	0.226	0.73	(0.44,1.22)
Placebo qd + Fulv	35/ 58 (60.3)	25.2 (18.60,30.52)			
Endocrine status (Primary resistant)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/ 23 (52.2)	29.1 (16.56,NE)	0.241	0.61	(0.26,1.41)
Placebo qd + Fulv	13/ 22 (59.1)	19.0 (6.80,30.62)			
Endocrine status (Secondary resistant)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	50/119 (42.0)	41.5 (29.80,NE)	0.323	0.83	(0.57,1.20)
Placebo qd + Fulv	64/127 (50.4)	34.5 (26.78,37.68)			
Endocrine status (Sensitive)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 20 (20.0)	NE (36.60,NE)	0.410	0.53	(0.12,2.43)
Placebo qd + Fulv	4/ 19 (21.1)	NE (NE,NE)			
Line of adv. anti-cancer treatment (First line)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	32/ 88 (36.4)	40.6 (34.10,NE)	0.155	0.72	(0.45,1.14)
Placebo qd + Fulv	43/ 89 (48.3)	34.5 (25.17,NE)			
Line of adv. anti-cancer treatment (Second line)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	37/ 79 (46.8)	37.2 (25.63,NE)	0.379	0.82	(0.52,1.29)
Placebo qd + Fulv	41/ 82 (50.0)	30.6 (25.92,36.57)			

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

	Event/N (%)	Stratified Log-rank Test		Cox Model	
		Median Time (95% CI) (months) (3)	p-value (4)	Hazard Ratio (5)	95% CI
Prior chemotherapy use (Adjuvant)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	28/ 78 (35.9)	NE (32.20,NE)	0.123	0.68	(0.41,1.12)
Placebo qd + Fulv	38/ 84 (45.2)	34.5 (25.59,NE)			
Prior chemotherapy use (Neoadjuvant)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 24 (33.3)	37.2 (29.67,NE)	0.092	0.46	(0.18,1.16)
Placebo qd + Fulv	11/ 22 (50.0)	30.6 (8.41,NE)			
Prior chemotherapy use (No Prior Use)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	33/ 67 (49.3)	31.6 (22.31,NE)	0.711	1.10	(0.67,1.80)
Placebo qd + Fulv	34/ 65 (52.3)	30.8 (25.76,NE)			
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 20 (20.0)	NE (36.60,NE)	0.410	0.53	(0.12,2.43)
Placebo qd + Fulv	4/ 19 (21.1)	NE (NE,NE)			
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine resistant)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	28/ 68 (41.2)	41.5 (29.63,NE)	0.282	0.76	(0.47,1.25)
Placebo qd + Fulv	39/ 70 (55.7)	29.3 (18.96,NE)			
Endocr. Status & Line of Therapy (2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 24 (37.5)	38.2 (28.68,NE)	0.560	0.74	(0.27,2.02)
Placebo qd + Fulv	9/ 23 (39.1)	34.6 (18.99,NE)			
Endocr. Status & Line of Therapy (2L: PD post metastatic Tx only)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	22/ 41 (53.7)	29.8 (19.35,NE)	0.901	0.96	(0.52,1.77)
Placebo qd + Fulv	23/ 45 (51.1)	29.6 (22.37,NE)			
Prior Tamoxifen use (Yes)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	21/ 60 (35.0)	NE (34.10,NE)	0.037	0.54	(0.30,0.97)
Placebo qd + Fulv	28/ 62 (45.2)	34.6 (26.22,NE)			
Prior Tamoxifen use (No)					

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

	Event/N (%)	Stratified Log-rank Test		Cox Model	
		Median Time (95% CI) (months) (3)	p-value (4)	Hazard Ratio (5)	95% CI
Alpelisib 300mg qd + Fulv	48/109 (44.0)	37.2 (29.34,NE)	0.415	0.85	(0.57,1.26)
Placebo qd + Fulv	56/110 (50.9)	31.2 (24.25,NE)			
Progesterone receptor status (Positive)			0.138	0.75	(0.51,1.10)
Alpelisib 300mg qd + Fulv	46/120 (38.3)	41.5 (32.20,NE)			
Placebo qd + Fulv	64/132 (48.5)	34.5 (26.87,NE)			
Progesterone receptor status (Negative)			0.369	0.74	(0.38,1.44)
Alpelisib 300mg qd + Fulv	22/ 46 (47.8)	38.2 (25.63,NE)			
Placebo qd + Fulv	18/ 38 (47.4)	35.7 (21.91,NE)			
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative)			0.190	0.77	(0.53,1.14)
Alpelisib 300mg qd + Fulv	46/118 (39.0)	41.5 (31.87,NE)			
Placebo qd + Fulv	64/132 (48.5)	34.5 (26.87,NE)			
Estr. & Porgest. receptor status (Positive negative)			0.369	0.74	(0.38,1.44)
Alpelisib 300mg qd + Fulv	22/ 46 (47.8)	38.2 (25.63,NE)			
Placebo qd + Fulv	18/ 38 (47.4)	35.7 (21.91,NE)			
Number of metastatic sites (<3)			0.117	0.71	(0.46,1.09)
Alpelisib 300mg qd + Fulv	38/121 (31.4)	NE (41.46,NE)			
Placebo qd + Fulv	47/113 (41.6)	37.7 (31.24,NE)			
Number of metastatic sites (>=3)			0.932	1.02	(0.63,1.67)
Alpelisib 300mg qd + Fulv	31/ 48 (64.6)	22.3 (18.14,36.60)			
Placebo qd + Fulv	37/ 59 (62.7)	22.8 (16.33,30.62)			
Visceral disease (Yes)			0.033	0.65	(0.44,0.97)
Alpelisib 300mg qd + Fulv	43/ 93 (46.2)	36.6 (24.51,NE)			
Placebo qd + Fulv	63/100 (63.0)	23.0 (20.57,29.27)			
Visceral disease (No)			0.592	1.17	(0.66,2.08)
Alpelisib 300mg qd + Fulv	26/ 76 (34.2)	NE (34.10,NE)			

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

	Event/N (%)	Stratified Log-rank Test		Cox Model	
		Median Time (95% CI) (months) (3)	p-value (4)	Hazard Ratio (5)	95% CI
Placebo qd + Fulv	21/ 72 (29.2)	NE (36.57,NE)			
PIK3CA Mutation (E542K)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	11/ 20 (55.0)	34.1 (7.62,NE)	0.307	1.55	(0.67,3.59)
Placebo qd + Fulv	12/ 29 (41.4)	35.5 (21.45,NE)			
PIK3CA Mutation (E5452)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/ 45 (35.6)	NE (28.68,NE)	0.090	0.57	(0.29,1.10)
Placebo qd + Fulv	21/ 43 (48.8)	34.6 (21.68,NE)			
PIK3CA Mutation (H1047X)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	38/ 92 (41.3)	38.2 (31.64,NE)	0.210	0.75	(0.48,1.17)
Placebo qd + Fulv	44/ 81 (54.3)	29.3 (22.21,NE)			
PIK3CA Mutation by location (Exon 9)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	29/ 68 (42.6)	36.6 (28.68,NE)	0.424	0.81	(0.49,1.35)
Placebo qd + Fulv	35/ 77 (45.5)	34.6 (26.78,NE)			
PIK3CA Mutation by location (Exon 20)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	38/ 92 (41.3)	38.2 (31.64,NE)	0.210	0.75	(0.48,1.17)
Placebo qd + Fulv	44/ 81 (54.3)	29.3 (22.21,NE)			

(1) Both Log-rank test and Cox PH model are stratified by Prior CDK4/6 inhibitor usage and presence of lung/liver metastases. P-value is two tailed. They will be compared to pre-specified significance levels defined by the study.

(2) Within each stratum, Cox PH model is stratified by other strata within study (Prior CDK4/6 inhibitor use - stratified by Presence of lung/liver metastases; Presence of lung/liver metastases stratified by Prior CDK4/6 inhibitor use).

(3) Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

(4) p-value will only be calculated for 'All subjects' group

(5) Hazard Ratio of Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Placebo + Fulvestrant is the control).

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/eff/ger_t111_02i.sas@@/main/2 30APR20:11:27

Final

4.7.4.2 Subgruppenanalysen zum Progressionsfreien Überleben (PFS) – 2. Datenschnitt**Table 11.1-1.i**

**Stratified log-rank test and Cox regression model for PFS (months) based on local investigator's assessment – subgroup i
(Full Analysis Set, PIK3CA mutant cohort)**

	Event/N (%)	Stratified Log-rank Test		Cox Model	
		Median Time (95% CI) (months) (3)	p-value (4)	Hazard Ratio (5)	95% CI
Lung and/or Liver metastases (Present)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	60/ 84 (71.4)	9.0 (5.55,14.52)	<0.001	0.56	(0.40,0.79)
Placebo qd + Fulv	82/ 86 (95.3)	3.7 (2.86,6.11)			
Lung and/or Liver metastases (Absent)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	63/ 85 (74.1)	11.0 (8.31,16.76)	0.078	0.73	(0.52,1.04)
Placebo qd + Fulv	66/ 86 (76.7)	9.0 (3.65,11.17)			
Presence of lung metastases (Yes)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	40/ 57 (70.2)	11.2 (5.52,18.37)	0.015	0.61	(0.41,0.91)
Placebo qd + Fulv	62/ 68 (91.2)	6.8 (3.58,9.00)			
Presence of lung metastases (No)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	83/112 (74.1)	10.9 (7.26,14.55)	0.006	0.65	(0.48,0.89)
Placebo qd + Fulv	86/104 (82.7)	3.7 (3.55,9.23)			

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

	Event/N (%)	Stratified Log-rank Test		Cox Model	
		Median Time (95% CI) (months) (3)	p-value (4)	Hazard Ratio (5)	95% CI
Presence of liver metastases (Yes)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	40/ 49 (81.6)	5.7 (3.68,9.00)	0.002	0.52	(0.34,0.79)
Placebo qd + Fulv	54/ 54 (100)	2.7 (1.87,3.65)			
Presence of liver metastases (No)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	83/120 (69.2)	12.9 (10.91,18.50)	0.011	0.68	(0.51,0.92)
Placebo qd + Fulv	94/118 (79.7)	9.3 (6.11,12.75)			
Bone lesions only (Yes)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	26/ 42 (61.9)	19.1 (10.91,28.09)	0.148	0.66	(0.38,1.16)
Placebo qd + Fulv	26/ 35 (74.3)	13.0 (7.39,22.11)			
Bone lesions only (No)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	97/127 (76.4)	9.0 (6.11,12.71)	0.001	0.64	(0.49,0.84)
Placebo qd + Fulv	122/137 (89.1)	3.7 (3.58,6.80)			
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 9 (77.8)	5.5 (1.58,16.76)	0.161	0.48	(0.17,1.36)
Placebo qd + Fulv	10/ 11 (90.9)	1.8 (1.68,3.58)			
Prior CDK4/6 inhibitor (No prior use)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	116/160 (72.5)	11.0 (8.31,14.55)	<0.001	0.65	(0.51,0.83)
Placebo qd + Fulv	138/161 (85.7)	6.8 (3.68,9.00)			
PTEN loss of expression (Yes)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 6 (83.3)	16.8 (5.32,NE)	0.020	0.19	(0.04,0.88)
Placebo qd + Fulv	14/ 14 (100)	3.0 (1.77,7.23)			
PTEN loss of expression (No)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	118/163 (72.4)	11.0 (7.49,14.52)	0.002	0.67	(0.52,0.86)
Placebo qd + Fulv	134/157 (85.4)	6.1 (3.65,8.38)			
Age (<65 Years)					

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

	Event/N (%)	Stratified Log-rank Test		Cox Model	
		Median Time (95% CI) (months) (3)	p-value (4)	Hazard Ratio (5)	95% CI
Alpelisib 300mg qd + Fulv	72/ 95 (75.8)	10.9 (7.13,15.28)	0.002	0.59	(0.42,0.83)
Placebo qd + Fulv	74/ 89 (83.1)	3.7 (3.52,7.29)			
Age (>=65 Years)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	51/ 74 (68.9)	11.0 (7.03,15.21)	0.035	0.68	(0.47,0.97)
Placebo qd + Fulv	74/ 83 (89.2)	7.2 (3.68,10.15)			
Age (<75 Years)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	108/149 (72.5)	11.0 (7.49,14.78)	<0.001	0.58	(0.45,0.76)
Placebo qd + Fulv	126/146 (86.3)	5.7 (3.61,7.36)			
Age (>=75 Years)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/ 20 (75.0)	11.2 (2.10,15.93)	0.477	1.29	(0.64,2.58)
Placebo qd + Fulv	22/ 26 (84.6)	9.6 (2.10,16.59)			
Race (Asian)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	24/ 34 (70.6)	11.0 (5.49,16.76)	0.269	0.74	(0.44,1.26)
Placebo qd + Fulv	36/ 40 (90.0)	9.0 (4.63,14.06)			
Race (White)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	85/117 (72.6)	11.0 (7.49,15.28)	<0.001	0.58	(0.43,0.78)
Placebo qd + Fulv	90/109 (82.6)	3.6 (2.37,7.29)			
Race (Other)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/ 17 (76.5)	5.6 (3.68,19.45)	0.556	0.80	(0.38,1.68)
Placebo qd + Fulv	19/ 20 (95.0)	6.5 (3.48,12.94)			
Region (Europe)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	59/ 86 (68.6)	11.0 (7.36,18.37)	0.001	0.57	(0.40,0.81)
Placebo qd + Fulv	73/ 87 (83.9)	3.6 (2.07,7.23)			
Region (North America)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/ 19 (68.4)	15.2 (5.45,27.70)	0.035	0.46	(0.22,0.96)

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

	Event/N (%)	Stratified Log-rank Test		Cox Model	
		Median Time (95% CI) (months) (3)	p-value (4)	Hazard Ratio (5)	95% CI
Placebo qd + Fulv	23/ 24 (95.8)	3.6 (1.61,8.38)			
Region (Asia)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	23/ 32 (71.9)	11.0 (5.42,16.76)	0.292	0.75	(0.43,1.29)
Placebo qd + Fulv	34/ 38 (89.5)	9.0 (4.63,13.11)			
Region (Latin America)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/ 14 (92.9)	9.4 (3.75,22.24)	0.648	1.21	(0.54,2.69)
Placebo qd + Fulv	14/ 17 (82.4)	13.0 (3.65,22.11)			
Region (Other)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/ 18 (83.3)	6.5 (3.84,12.94)	0.551	0.70	(0.22,2.28)
Placebo qd + Fulv	4/ 6 (66.7)	12.9 (1.81,22.08)			
ECOG performance status (0)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	81/112 (72.3)	12.5 (8.31,17.25)	0.014	0.69	(0.51,0.93)
Placebo qd + Fulv	96/113 (85.0)	7.2 (3.68,11.17)			
ECOG performance status (1)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	41/ 56 (73.2)	9.2 (5.32,14.52)	0.014	0.59	(0.38,0.90)
Placebo qd + Fulv	51/ 58 (87.9)	3.7 (2.00,7.36)			
Endocrine status (Primary resistant)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	17/ 23 (73.9)	5.3 (3.68,7.43)	0.317	0.71	(0.35,1.44)
Placebo qd + Fulv	19/ 22 (86.4)	1.8 (1.68,3.81)			
Endocrine status (Secondary resistant)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	88/119 (73.9)	11.0 (7.26,12.94)	0.001	0.62	(0.47,0.83)
Placebo qd + Fulv	114/127 (89.8)	5.7 (3.65,8.38)			
Endocrine status (Sensitive)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/ 20 (70.0)	22.1 (9.59,34.07)	0.942	0.97	(0.44,2.11)
Placebo qd + Fulv	12/ 19 (63.2)	22.0 (7.16,NE)			

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

	Event/N (%)	Stratified Log-rank Test		Cox Model	
		Median Time (95% CI) (months) (3)	p-value (4)	Hazard Ratio (5)	95% CI
Line of adv. anti-cancer treatment (First line)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	60/ 88 (68.2)	11.0 (7.26,15.93)	0.017	0.66	(0.47,0.93)
Placebo qd + Fulv	76/ 89 (85.4)	6.8 (3.55,9.26)			
Line of adv. anti-cancer treatment (Second line)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	61/ 79 (77.2)	10.9 (5.59,14.55)	0.016	0.65	(0.46,0.93)
Placebo qd + Fulv	71/ 82 (86.6)	3.7 (3.58,7.36)			
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/ 20 (70.0)	22.1 (9.59,34.07)	0.942	0.97	(0.44,2.11)
Placebo qd + Fulv	12/ 19 (63.2)	22.0 (7.16,NE)			
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine resistant)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	46/ 68 (67.6)	9.0 (5.59,14.52)	0.013	0.62	(0.42,0.90)
Placebo qd + Fulv	64/ 70 (91.4)	4.7 (2.37,7.39)			
Endocr. Status & Line of Therapy (2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/ 24 (66.7)	12.9 (7.36,27.40)	0.100	0.55	(0.27,1.13)
Placebo qd + Fulv	20/ 23 (87.0)	5.6 (1.81,11.27)			
Endocr. Status & Line of Therapy (2L: PD post metastatic Tx only)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	33/ 41 (80.5)	8.5 (4.30,12.88)	0.238	0.74	(0.46,1.21)
Placebo qd + Fulv	41/ 45 (91.1)	3.7 (3.58,9.63)			
Prior Tamoxifen use (Yes)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	43/ 60 (71.7)	12.9 (9.00,24.15)	0.003	0.52	(0.34,0.80)
Placebo qd + Fulv	48/ 62 (77.4)	5.5 (3.48,9.23)			
Prior Tamoxifen use (No)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	80/109 (73.4)	9.0 (5.55,12.88)	0.028	0.72	(0.53,0.97)
Placebo qd + Fulv	100/110 (90.9)	6.1 (3.61,9.00)			
Progesterone receptor status (Positive)					

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

	Event/N (%)	Stratified Log-rank Test		Cox Model	
		Median Time (95% CI) (months) (3)	p-value (4)	Hazard Ratio (5)	95% CI
Alpelisib 300mg qd + Fulv	82/120 (68.3)	11.2 (8.31,15.28)	<0.001	0.61	(0.45,0.81)
Placebo qd + Fulv	113/132 (85.6)	6.1 (3.61,9.03)			
Progesterone receptor status (Negative)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	38/ 46 (82.6)	7.4 (5.42,14.55)	0.151	0.70	(0.43,1.14)
Placebo qd + Fulv	33/ 38 (86.8)	3.7 (3.48,7.39)			
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	80/118 (67.8)	11.0 (7.72,15.28)	0.001	0.61	(0.46,0.82)
Placebo qd + Fulv	113/132 (85.6)	6.1 (3.61,9.03)			
Estr. & Porgest. receptor status (Positive negative)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	38/ 46 (82.6)	7.4 (5.42,14.55)	0.151	0.70	(0.43,1.14)
Placebo qd + Fulv	33/ 38 (86.8)	3.7 (3.48,7.39)			
Number of metastatic sites (<3)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	83/121 (68.6)	12.9 (10.91,18.50)	0.001	0.61	(0.45,0.82)
Placebo qd + Fulv	94/113 (83.2)	7.4 (5.52,11.01)			
Number of metastatic sites (>=3)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	40/ 48 (83.3)	5.6 (3.98,8.48)	0.118	0.72	(0.47,1.09)
Placebo qd + Fulv	54/ 59 (91.5)	3.6 (2.00,5.55)			
Visceral disease (Yes)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	70/ 93 (75.3)	7.4 (5.52,11.99)	0.001	0.60	(0.44,0.82)
Placebo qd + Fulv	94/100 (94.0)	3.7 (3.22,6.11)			
Visceral disease (No)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	53/ 76 (69.7)	14.6 (10.91,22.08)	0.078	0.71	(0.48,1.04)
Placebo qd + Fulv	54/ 72 (75.0)	10.2 (3.68,14.69)			
PIK3CA Mutation (E542K)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/ 20 (75.0)	11.0 (5.59,25.92)	0.226	0.65	(0.33,1.31)

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

	Event/N (%)	Stratified Log-rank Test		Cox Model	
		Median Time (95% CI) (months) (3)	p-value (4)	Hazard Ratio (5)	95% CI
Placebo qd + Fulv	23/ 29 (79.3)	3.7 (2.37,20.40)			
PIK3CA Mutation (E5452)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	35/ 45 (77.8)	12.0 (6.31,18.50)	0.137	0.70	(0.43,1.12)
Placebo qd + Fulv	37/ 43 (86.0)	7.4 (3.81,9.63)			
PIK3CA Mutation (H1047X)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	65/ 92 (70.7)	10.9 (7.13,14.55)	0.007	0.63	(0.45,0.88)
Placebo qd + Fulv	72/ 81 (88.9)	5.5 (3.52,7.39)			
PIK3CA Mutation by location (Exon 9)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	53/ 68 (77.9)	11.0 (6.31,18.50)	0.037	0.67	(0.46,0.98)
Placebo qd + Fulv	65/ 77 (84.4)	7.2 (3.65,9.26)			
PIK3CA Mutation by location (Exon 20)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	65/ 92 (70.7)	10.9 (7.13,14.55)	0.007	0.63	(0.45,0.88)
Placebo qd + Fulv	72/ 81 (88.9)	5.5 (3.52,7.39)			

(1) Both Log-rank test and Cox PH model are stratified by Prior CDK4/6 inhibitor usage and presence of lung/liver metastases. P-value is two tailed. They will be compared to pre-specified significance levels defined by the study.

(2) Within each stratum, Cox PH model is stratified by other strata within study (Prior CDK4/6 inhibitor use - stratified by Presence of lung/liver metastases; Presence of lung/liver metastases stratified by Prior CDK4/6 inhibitor use).

(3) Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

(4) p-value will only be calculated for 'All subjects' group

(5) Hazard Ratio of Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Placebo + Fulvestrant is the control).

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/eff/ger_t111_01i.sas@@/main/5 30APR20:11:04

Final

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

4.7.4.3 Subgruppenanalysen zur Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – 2. Datenschnitt

Table 11.2-1.i
Stratified log-rank test and Cox regression model for time to definitive deterioration (modified),
defined as a ≥ 10 point increase in QLQ-C30 (symptoms) score in subgroup i
(Full Analysis Set, PIK3CA mutant cohort)
Fatigue

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Presence of liver metastases (Yes/No): No					
Placebo	35/118 (29.7)	30.4 (14.8, NE)			
Alpelisib 300mg	47/120 (39.2)	27.6 (14.8, 38.8)	0.545	1.16	(0.74, 1.80)
Presence of liver metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	16/ 54 (29.6)	13.8 (3.7, NE)			
Alpelisib 300mg	13/ 49 (26.5)	24.8 (14.8, NE)	0.498	0.79	(0.38, 1.65)
Bone lesions only (Yes/No): No					
Placebo	41/137 (29.9)	22.1 (13.8, NE)			
Alpelisib 300mg	40/127 (31.5)	27.6 (14.8, 38.8)	0.558	0.88	(0.57, 1.38)
Bone lesions only (Yes/No): Yes					

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
	Events/N (%)			
Placebo	10/ 35 (28.6)	30.4 (9.3, NE)		
Alpelisib 300mg	20/ 42 (47.6)	24.9 (7.1, NE)	0.185	1.68 (0.79, 3.60)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): No prior use				
Placebo	48/161 (29.8)	30.4 (14.8, NE)		
Alpelisib 300mg	55/160 (34.4)	27.6 (14.8, NE)	0.894	1.04 (0.70, 1.53)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): Prior use				
Placebo	3/ 11 (27.3)	3.7 (1.9, NE)		
Alpelisib 300mg	5/ 9 (55.6)	5.6 (1.9, 31.9)	0.898	1.10 (0.24, 5.02)
PTEN loss of expression (Yes/No): No				
Placebo	48/157 (30.6)	25.0 (13.8, NE)		
Alpelisib 300mg	57/163 (35.0)	27.7 (14.8, 38.8)	0.975	1.01 (0.69, 1.49)
PTEN loss of expression (Yes/No): Yes				
Placebo	3/ 14 (21.4)	NE (2.9, NE)		
Alpelisib 300mg	3/ 6 (50.0)	14.8 (1.9, 26.3)	0.668	0.60 (0.06, 6.20)
Age (<65 Years/>=65 Years): < 65 Years				
Placebo	26/ 89 (29.2)	NE (12.9, NE)		

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Alpelisib 300mg	36/ 95 (37.9)	27.6 (14.8, 31.9)	0.896	1.04 (0.62, 1.74)
Age (<65 Years/>=65 Years): >= 65 Years				
Placebo	25/ 83 (30.1)	25.0 (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	24/ 74 (32.4)	31.3 (11.1, 38.8)	0.746	0.92 (0.51, 1.65)
Age (<75 Years/>=75 Years): < 75 Years				
Placebo	44/146 (30.1)	25.0 (13.0, NE)		
Alpelisib 300mg	54/149 (36.2)	27.6 (24.8, 38.8)	0.897	0.99 (0.66, 1.48)
Age (<75 Years/>=75 Years): >= 75 Years				
Placebo	7/ 26 (26.9)	NE (2.9, NE)		
Alpelisib 300mg	6/ 20 (30.0)	13.2 (3.7, NE)	0.657	1.29 (0.42, 3.99)
Race (Asian/White/Other): Asian				
Placebo	10/ 40 (25.0)	22.1 (13.8, NE)		
Alpelisib 300mg	9/ 34 (26.5)	NE (14.8, NE)	0.848	1.09 (0.44, 2.72)
Race (Asian/White/Other): Black or African American				
Placebo	1/ 3 (33.3)	22.1 (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	1/ 1 (100.0)	1.9 (NE , NE)		

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Race (Asian/White/Other): Other					
Placebo	5/ 20 (25.0)	30.4 (9.3, 30.4)			
Alpelisib 300mg	4/ 17 (23.5)	NE (7.1, NE)	0.997	1.00	(0.24, 4.14)
Race (Asian/White/Other): White					
Placebo	35/109 (32.1)	25.0 (6.5, NE)			
Alpelisib 300mg	46/117 (39.3)	26.3 (11.1, 31.3)	0.999	1.00	(0.64, 1.57)
Region (Europe/North America/Other): Asia					
Placebo	10/ 38 (26.3)	22.1 (13.8, NE)			
Alpelisib 300mg	7/ 32 (21.9)	NE (14.8, NE)	0.724	0.84	(0.32, 2.24)
Region (Europe/North America/Other): Europe					
Placebo	28/ 87 (32.2)	25.0 (5.5, NE)			
Alpelisib 300mg	31/ 86 (36.0)	27.6 (13.2, NE)	0.880	1.06	(0.63, 1.78)
Region (Europe/North America/Other): Latin America					
Placebo	4/ 17 (23.5)	30.4 (5.6, 30.4)			
Alpelisib 300mg	5/ 14 (35.7)	NE (4.2, NE)	0.708	1.29	(0.34, 4.92)

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
			Median Time (95% CI) (months) (1)	Hazard ratio (3)	95% CI
Events/N (%)			p-value		
Region	(Europe/North America/Other): North America	America/Asia/Latin			
	Placebo		7/ 24 (29.2)	22.1 (9.3, NE)	
	Alpelisib 300mg		9/ 19 (47.4)	11.1 (5.6, 31.9)	0.876 0.91 (0.28, 2.95)
Region	(Europe/North America/Other): Other	America/Asia/Latin			
	Placebo		2/ 6 (33.3)	NE (1.9, NE)	
	Alpelisib 300mg		8/ 18 (44.4)	24.8 (1.9, NE)	0.953 0.94 (0.17, 5.20)
ECOG performance status (0/1): 0					
	Placebo		28/113 (24.8)	NE (22.1, NE)	
	Alpelisib 300mg		43/112 (38.4)	27.6 (13.2, 38.8)	0.179 1.40 (0.86, 2.27)
ECOG performance status (0/1): 1					
	Placebo		23/ 58 (39.7)	12.9 (4.7, 30.4)	
	Alpelisib 300mg		17/ 56 (30.4)	27.7 (9.2, NE)	0.117 0.60 (0.31, 1.16)
Endocrine status (Primary resistant/Sensitive): Primary resistant/Secondary					
	Placebo		8/ 22 (36.4)	5.5 (2.0, NE)	

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Alpelisib 300mg	9/ 23 (39.1)	31.9 (2.1, 31.9)	0.707	0.85 (0.29, 2.46)	
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Secondary resistant					
Placebo	39/127 (30.7)	25.0 (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	46/119 (38.7)	24.9 (13.2, 28.6)	0.581	1.14 (0.74, 1.75)	
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Sensitive					
Placebo	3/ 19 (15.8)	NE (15.0, NE)			
Alpelisib 300mg	5/ 20 (25.0)	31.3 (27.7, NE)	0.587	1.48 (0.35, 6.27)	
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): First Line					
Placebo	27/ 89 (30.3)	30.4 (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	27/ 88 (30.7)	31.3 (26.3, NE)	0.616	0.88 (0.51, 1.50)	
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): Second Line					
Placebo	24/ 82 (29.3)	25.0 (13.0, NE)			
Alpelisib 300mg	31/ 79 (39.2)	24.8 (9.3, 31.9)	0.478	1.24 (0.71, 2.15)	

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Adjuvant					
Placebo	23/ 84 (27.4)	NE (15.0, NE)			
Alpelisib 300mg	28/ 78 (35.9)	27.6 (14.8, NE)	0.835	1.07	(0.61, 1.88)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Neoadjuvant					
Placebo	8/ 22 (36.4)	3.8 (1.9, NE)			
Alpelisib 300mg	7/ 24 (29.2)	27.7 (9.3, NE)	0.147	0.48	(0.17, 1.33)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): No Prior Use					
Placebo	20/ 65 (30.8)	22.1 (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	25/ 67 (37.3)	26.3 (11.1, 31.9)	0.180	1.54	(0.83, 2.86)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Resistant					
Placebo	24/ 70 (34.3)	13.8 (5.7, NE)			
Alpelisib 300mg	22/ 68 (32.4)	27.6 (11.1, NE)	0.360	0.77	(0.43, 1.38)

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Sensitive					
Placebo	3/ 19 (15.8)	NE (15.0, NE)			
Alpelisib 300mg	5/ 20 (25.0)	31.3 (27.7, NE)	0.587	1.48	(0.35, 6.27)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)					
Placebo	9/ 23 (39.1)	NE (1.9, NE)			
Alpelisib 300mg	8/ 24 (33.3)	14.8 (5.6, 38.8)	0.944	0.96	(0.34, 2.73)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following metastatic treatment only)					
Placebo	13/ 45 (28.9)	22.1 (9.4, NE)			
Alpelisib 300mg	16/ 41 (39.0)	24.9 (13.2, 31.9)	0.465	1.39	(0.62, 3.09)

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Prior Tamoxifen use (Yes/No): No					
Placebo	39/110 (35.5)	22.1 (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	40/109 (36.7)	24.9 (11.1, 31.3)	0.819	1.07	(0.68, 1.67)
Prior Tamoxifen use (Yes/No): Yes					
Placebo	12/ 62 (19.4)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	20/ 60 (33.3)	31.9 (24.8, 38.8)	0.765	1.11	(0.53, 2.33)
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Negative					
Placebo	17/ 38 (44.7)	12.9 (3.7, NE)			
Alpelisib 300mg	19/ 46 (41.3)	26.3 (5.6, NE)	0.297	0.71	(0.35, 1.41)
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Positive					
Placebo	34/132 (25.8)	NE (22.1, NE)			
Alpelisib 300mg	40/120 (33.3)	27.7 (14.8, 38.8)	0.597	1.14	(0.71, 1.83)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Both positive					
Placebo	34/132 (25.8)	NE (22.1, NE)			
Alpelisib 300mg	39/118 (33.1)	28.6 (24.8, 38.8)	0.644	1.12	(0.70, 1.80)

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Positive Negative					
Placebo	17/ 38 (44.7)	12.9 (3.7, NE)			
Alpelisib 300mg	19/ 46 (41.3)	26.3 (5.6, NE)	0.297	0.71	(0.35, 1.41)
Number of metastatic sites (<3/>=3): < 3					
Placebo	31/113 (27.4)	30.4 (13.8, NE)			
Alpelisib 300mg	46/121 (38.0)	27.6 (14.8, 38.8)	0.437	1.21	(0.76, 1.91)
Number of metastatic sites (<3/>=3): >= 3					
Placebo	20/ 59 (33.9)	22.1 (3.7, NE)			
Alpelisib 300mg	14/ 48 (29.2)	31.3 (7.4, 31.3)	0.497	0.80	(0.40, 1.59)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E542K					
Placebo	10/ 29 (34.5)	25.0 (3.7, NE)			
Alpelisib 300mg	6/ 20 (30.0)	27.6 (5.6, NE)	0.573	0.73	(0.24, 2.22)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E545X					
Placebo	14/ 43 (32.6)	14.8 (9.3, NE)			
Alpelisib 300mg	19/ 45 (42.2)	24.8 (7.1, NE)	0.712	1.16	(0.57, 2.34)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): H1047X					

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Placebo	22/ 81 (27.2)	30.4 (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	31/ 92 (33.7)	31.3 (14.8, NE)	0.885	1.05 (0.60, 1.83)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 20				
Placebo	22/ 81 (27.2)	30.4 (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	31/ 92 (33.7)	31.3 (14.8, NE)	0.885	1.05 (0.60, 1.83)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 9				
Placebo	25/ 77 (32.5)	22.1 (9.4, NE)		
Alpelisib 300mg	25/ 68 (36.8)	26.3 (9.3, NE)	0.962	1.02 (0.58, 1.82)

(1) Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

(2) Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases. Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

(3) Hazard Ratio for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

(4) based on Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/eff/ger_t112_01i.sas@@/main/2 06MAY20:07:08

Final

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

Table 11.2-1.i

**Stratified log-rank test and Cox regression model for time to definitive deterioration (modified),
defined as a ≥ 10 point increase in QLQ-C30 (symptoms) score in subgroup i
(Full Analysis Set, PIK3CA mutant cohort)
Nausea and Vomiting**

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
		Median Time (95% CI) (months) (1)	--	--	
	Events/N (%)		p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Absent					
Placebo	0/ 86 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 85 (1.2)	NE (NE , NE)	0.385	23E6	(0.00,)
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Present					
Placebo	2/ 86 (2.3)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 84 (1.2)	NE (NE , NE)	0.478	0.43	(0.04, 4.75)
Presence of lung metastases (Yes/No): No					
Placebo	1/104 (1.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/112 (0.9)	NE (NE , NE)	0.807	0.71	(0.04, 11.33)
Presence of lung metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	1/ 68 (1.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 57 (1.8)	NE (NE , NE)	0.964	1.07	(0.07, 17.12)

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Presence of liver metastases (Yes/No): No					
Placebo	0/118 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/120 (1.7)	NE (NE , NE)	0.210	237E5	(0.00,)
Presence of liver metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	2/ 54 (3.7)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 49 (0.0)	NE (NE , NE)	0.150	0.00	(0.00,)
Bone lesions only (Yes/No): No					
Placebo	2/137 (1.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/127 (0.8)	NE (NE , NE)	0.478	0.43	(0.04, 4.75)
Bone lesions only (Yes/No): Yes					
Placebo	0/ 35 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 42 (2.4)	NE (NE , NE)	0.398	22E6	(0.00,)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): No prior use					
Placebo	2/161 (1.2)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/160 (1.3)	NE (NE , NE)	0.855	0.83	(0.12, 5.94)

Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): Prior use

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

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Placebo	0/ 11 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 9 (0.0)	NE (NE , NE)			
PTEN loss of expression (Yes/No): No					
Placebo	2/157 (1.3)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/163 (1.2)	NE (NE , NE)	0.819	0.80	(0.11, 5.67)
PTEN loss of expression (Yes/No): Yes					
Placebo	0/ 14 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 6 (0.0)	NE (NE , NE)			
Age (<65 Years/>=65 Years): < 65 Years					
Placebo	2/ 89 (2.2)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 95 (2.1)	NE (NE , NE)	0.817	0.79	(0.11, 5.68)
Age (<65 Years/>=65 Years): >= 65 Years					
Placebo	0/ 83 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 74 (0.0)	NE (NE , NE)			
Age (<75 Years/>=75 Years): < 75 Years					
Placebo	2/146 (1.4)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/149 (1.3)	NE (NE , NE)	0.832	0.81	(0.11, 5.77)

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Age (<75 Years/>=75 Years): >= 75 Years					
Placebo	0/ 26 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)			
Race (Asian/White/Other): Asian					
Placebo	0/ 40 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 34 (0.0)	NE (NE , NE)			
Race (Asian/White/Other): Black or African American					
Placebo	0/ 3 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 1 (0.0)	NE (NE , NE)			
Race (Asian/White/Other): Other					
Placebo	0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 17 (5.9)	NE (7.1, NE)	0.439	528E5	(0.00,)
Race (Asian/White/Other): White					
Placebo	2/109 (1.8)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/117 (0.9)	NE (NE , NE)	0.441	0.40	(0.04, 4.45)

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

			Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Region	(Europe/North America/Other): Asia	America/Asia/Latin				
	Placebo		0/ 38 (0.0)	NE (NE , NE)		
	Alpelisib 300mg		0/ 32 (0.0)	NE (NE , NE)		
Region	(Europe/North America/Other): Europe	America/Asia/Latin				
	Placebo		2/ 87 (2.3)	NE (NE , NE)	0.462	0.41 (0.04, 4.65)
	Alpelisib 300mg		1/ 86 (1.2)	NE (NE , NE)		
Region	(Europe/North America/Other): Latin America	America/Asia/Latin				
	Placebo		0/ 17 (0.0)	NE (NE , NE)	0.361	679E5 (0.00,)
	Alpelisib 300mg		1/ 14 (7.1)	NE (7.1, NE)		
Region	(Europe/North America/Other): North America	America/Asia/Latin				
	Placebo		0/ 24 (0.0)	NE (NE , NE)		
	Alpelisib 300mg		0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)		
Region	(Europe/North America/Other): Other	America/Asia/Latin				

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Placebo	0/ 6 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 18 (0.0)	NE (NE , NE)			
ECOG performance status (0/1): 0					
Placebo	1/113 (0.9)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/112 (1.8)	NE (NE , NE)	0.770	1.43	(0.13, 15.75)
ECOG performance status (0/1): 1					
Placebo	1/ 58 (1.7)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 56 (0.0)	NE (NE , NE)	0.488	0.00	(0.00,)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Primary resistant					
Placebo	1/ 22 (4.5)	NE (3.5, NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 23 (0.0)	NE (NE , NE)	0.068	0.00	(0.00,)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Secondary resistant					
Placebo	1/127 (0.8)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/119 (1.7)	NE (NE , NE)	0.579	1.95	(0.18, 21.73)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Sensitive			--	--	
Placebo	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)			
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): First Line					
Placebo	1/ 89 (1.1)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 88 (1.1)	NE (NE , NE)	0.854	0.77	(0.05, 12.35)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): Second Line					
Placebo	1/ 82 (1.2)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 79 (1.3)	NE (NE , NE)	0.954	0.92	(0.06, 14.86)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Adjuvant					
Placebo	2/ 84 (2.4)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 78 (2.6)	NE (NE , NE)	0.798	0.77	(0.11, 5.53)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Neoadjuvant					

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Placebo	0/ 22 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 24 (0.0)	NE (NE , NE)			
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): No Prior Use					
Placebo	0/ 65 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 67 (0.0)	NE (NE , NE)			
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Resistant					
Placebo	1/ 70 (1.4)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 68 (1.5)	NE (NE , NE)	0.871	0.79	(0.05, 12.71)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Sensitive					
Placebo	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)			

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)					
Placebo	1/ 23 (4.3)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 24 (4.2)	NE (NE , NE)	0.765	1.53	(0.09, 25.04)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following metastatic treatment only)					
Placebo	0/ 45 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 41 (0.0)	NE (NE , NE)			
Prior Tamoxifen use (Yes/No): No					
Placebo	1/110 (0.9)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/109 (0.0)	NE (NE , NE)	0.297	0.00	(0.00,)
Prior Tamoxifen use (Yes/No): Yes					
Placebo	1/ 62 (1.6)	NE (NE , NE)			

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Alpelisib 300mg	2/ 60 (3.3)	NE (NE , NE)	0.849	1.26	(0.11, 14.12)
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Negative					
Placebo	0/ 38 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 46 (0.0)	NE (NE , NE)			
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Positive					
Placebo	2/132 (1.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/120 (1.7)	NE (NE , NE)	0.910	0.89	(0.13, 6.37)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Both positive					
Placebo	2/132 (1.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/118 (1.7)	NE (NE , NE)	0.938	0.93	(0.13, 6.60)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Positive Negative					
Placebo	0/ 38 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 46 (0.0)	NE (NE , NE)			
Number of metastatic sites (<3/>=3): < 3					
Placebo	1/113 (0.9)	NE (NE , NE)			

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Alpelisib 300mg	1/121 (0.8)	NE (NE , NE)	0.836	0.75	(0.05, 11.94)
Number of metastatic sites (<3/>=3): >= 3					
Placebo	1/ 59 (1.7)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 48 (2.1)	NE (NE , NE)	0.992	0.99	(0.06, 15.95)
Visceral disease (Yes/No): No					
Placebo	0/ 72 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 76 (1.3)	NE (NE , NE)	0.386	229E5	(0.00,)
Visceral disease (Yes/No): Yes					
Placebo	2/100 (2.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 93 (1.1)	NE (NE , NE)	0.478	0.43	(0.04, 4.75)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E542K					
Placebo	1/ 29 (3.4)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)	0.535	0.00	(0.00,)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E545X					
Placebo	0/ 43 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 45 (2.2)	NE (NE , NE)	0.392	611E5	(0.00,)

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): H1047X					
Placebo	1/ 81 (1.2)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 92 (1.1)	NE (NE , NE)	0.793	0.69	(0.04, 11.05)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 20					
Placebo	1/ 81 (1.2)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 92 (1.1)	NE (NE , NE)	0.793	0.69	(0.04, 11.05)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 9					
Placebo	1/ 77 (1.3)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 68 (1.5)	NE (NE , NE)	0.951	1.09	(0.07, 17.82)

(1) Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

(2) Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

(3) Hazard Ratio for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

(4) based on Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/eff/ger_t112_01i.sas@@/main/2 06MAY20:07:08

Final

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

Table 11.2-1.i

**Stratified log-rank test and Cox regression model for time to definitive deterioration (modified),
defined as a ≥ 10 point increase in QLQ-C30 (symptoms) score in subgroup i
(Full Analysis Set, PIK3CA mutant cohort)
Pain**

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Absent					
Placebo	19/ 86 (22.1)	NE (16.5, NE)			
Alpelisib 300mg	27/ 85 (31.8)	33.1 (26.3, 44.2)	0.899	1.04	(0.57, 1.87)
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Present					
Placebo	19/ 86 (22.1)	NE (13.1, NE)			
Alpelisib 300mg	13/ 84 (15.5)	33.1 (30.4, NE)	0.164	0.61	(0.30, 1.24)
Presence of lung metastases (Yes/No): No					
Placebo	25/104 (24.0)	NE (16.5, NE)			
Alpelisib 300mg	34/112 (30.4)	33.1 (26.3, 44.2)	0.731	0.91	(0.54, 1.53)
Presence of lung metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	13/ 68 (19.1)	NE (16.6, NE)			
Alpelisib 300mg	6/ 57 (10.5)	NE (33.1, NE)	0.213	0.54	(0.20, 1.45)

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Presence of liver metastases (Yes/No): No					
Placebo	27/118 (22.9)	NE (19.4, NE)			
Alpelisib 300mg	32/120 (26.7)	33.2 (28.6, 44.2)	0.772	0.93	(0.55, 1.55)
Presence of liver metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	11/ 54 (20.4)	NE (11.0, NE)			
Alpelisib 300mg	8/ 49 (16.3)	30.4 (19.4, NE)	0.279	0.59	(0.23, 1.54)
Bone lesions only (Yes/No): No					
Placebo	29/137 (21.2)	NE (16.5, NE)			
Alpelisib 300mg	25/127 (19.7)	33.1 (30.4, 44.2)	0.230	0.72	(0.42, 1.24)
Bone lesions only (Yes/No): Yes					
Placebo	9/ 35 (25.7)	NE (7.3, NE)			
Alpelisib 300mg	15/ 42 (35.7)	28.6 (14.3, NE)	0.786	1.12	(0.49, 2.57)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): No prior use					
Placebo	36/161 (22.4)	NE (19.4, NE)			
Alpelisib 300mg	39/160 (24.4)	33.1 (28.6, 44.2)	0.505	0.86	(0.54, 1.35)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): Prior use					

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
	Events/N (%)			
Placebo	2/ 11 (18.2)	3.7 (1.9, NE)		
Alpelisib 300mg	1/ 9 (11.1)	NE (1.9, NE)	0.453	0.43 (0.04, 4.86)
PTEN loss of expression (Yes/No): No				
Placebo	33/157 (21.0)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	38/163 (23.3)	33.2 (30.4, 44.2)	0.650	0.90 (0.56, 1.43)
PTEN loss of expression (Yes/No): Yes				
Placebo	5/ 14 (35.7)	11.7 (2.9, 13.1)		
Alpelisib 300mg	2/ 6 (33.3)	33.1 (26.3, 33.1)	0.034	0.00 (0.00,)
Age (<65 Years/>=65 Years): < 65 Years				
Placebo	19/ 89 (21.3)	NE (16.5, NE)		
Alpelisib 300mg	20/ 95 (21.1)	33.2 (28.6, NE)	0.298	0.71 (0.38, 1.35)
Age (<65 Years/>=65 Years): >= 65 Years				
Placebo	19/ 83 (22.9)	NE (16.6, NE)		
Alpelisib 300mg	20/ 74 (27.0)	33.1 (15.3, 44.2)	0.651	0.86 (0.44, 1.67)
Age (<75 Years/>=75 Years): < 75 Years				
Placebo	33/146 (22.6)	NE (19.4, NE)		
Alpelisib 300mg	36/149 (24.2)	33.2 (30.4, 44.2)	0.292	0.77 (0.48, 1.25)

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Age (<75 Years/>=75 Years): >= 75 Years					
Placebo	5/ 26 (19.2)	NE (13.1, NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 20 (20.0)	14.3 (NE , NE)	0.431	1.84	(0.40, 8.53)
Race (Asian/White/Other): Asian					
Placebo	8/ 40 (20.0)	NE (11.0, NE)			
Alpelisib 300mg	7/ 34 (20.6)	33.1 (19.4, 35.9)	0.756	0.84	(0.27, 2.59)
Race (Asian/White/Other): Black or African American					
Placebo	0/ 3 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 1 (100.0)	15.3 (NE , NE)			
Race (Asian/White/Other): Other					
Placebo	7/ 20 (35.0)	16.6 (5.5, NE)			
Alpelisib 300mg	3/ 17 (17.6)	NE (6.2, NE)	0.069	0.29	(0.07, 1.18)
Race (Asian/White/Other): White					
Placebo	23/109 (21.1)	NE (19.4, NE)			
Alpelisib 300mg	29/117 (24.8)	33.2 (28.6, 44.2)	0.595	0.85	(0.49, 1.49)

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

					Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
					--	--	
			Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Region	(Europe/North America/Other): Asia	America/Asia/Latin					
	Placebo		8/ 38 (21.1)	NE (11.0, NE)			
	Alpelisib 300mg		6/ 32 (18.8)	35.9 (19.4, 35.9)	0.514	0.67	(0.20, 2.26)
Region	(Europe/North America/Other): Europe	America/Asia/Latin					
	Placebo		24/ 87 (27.6)	NE (9.2, NE)			
	Alpelisib 300mg		20/ 86 (23.3)	33.2 (26.3, NE)	0.291	0.72	(0.39, 1.32)
Region	(Europe/North America/Other): Latin America	America/Asia/Latin					
	Placebo		1/ 17 (5.9)	NE (13.1, NE)			
	Alpelisib 300mg		2/ 14 (14.3)	NE (6.2, NE)	0.449	2.50	(0.22, 28.86)
Region	(Europe/North America/Other): North America	America/Asia/Latin					
	Placebo		4/ 24 (16.7)	NE (5.6, NE)			
	Alpelisib 300mg		6/ 19 (31.6)	28.6 (7.1, 44.2)	0.973	1.03	(0.24, 4.33)
Region	(Europe/North America/Other): Other	America/Asia/Latin					

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Placebo	1/ 6 (16.7)	NE (1.9, NE)			
Alpelisib 300mg	6/ 18 (33.3)	NE (3.6, NE)	0.875	1.20	(0.13, 11.43)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Primary resistant					
Placebo	4/ 22 (18.2)	NE (3.5, NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 23 (17.4)	19.4 (19.4, NE)	0.648	0.72	(0.17, 3.00)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Secondary resistant					
Placebo	32/127 (25.2)	NE (13.1, NE)			
Alpelisib 300mg	31/119 (26.1)	33.1 (26.3, 44.2)	0.413	0.81	(0.49, 1.34)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Sensitive					
Placebo	1/ 19 (5.3)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	5/ 20 (25.0)	35.9 (33.1, NE)	0.286	3.12	(0.35, 28.17)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): First Line					
Placebo	20/ 89 (22.5)	NE (16.5, NE)			
Alpelisib 300mg	15/ 88 (17.0)	35.9 (33.1, NE)	0.164	0.62	(0.32, 1.22)

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line):					
Second Line					
Placebo	18/ 82 (22.0)	NE (11.7, NE)			
Alpelisib 300mg	24/ 79 (30.4)	30.4 (14.7, 44.2)	0.945	1.02	(0.54, 1.93)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Adjuvant					
Placebo	17/ 84 (20.2)	NE (16.5, NE)			
Alpelisib 300mg	17/ 78 (21.8)	35.9 (30.4, 44.2)	0.569	0.82	(0.41, 1.64)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Neoadjuvant					
Placebo	3/ 22 (13.6)	NE (2.0, NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 24 (16.7)	NE (27.6, NE)	0.385	0.49	(0.10, 2.52)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): No Prior Use					
Placebo	18/ 65 (27.7)	NE (11.0, NE)			
Alpelisib 300mg	19/ 67 (28.4)	26.3 (14.3, 33.1)	0.658	1.16	(0.60, 2.22)

 Prior Tamoxifen use (Yes/No): No

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
	Events/N (%)			
Placebo	25/110 (22.7)	NE (19.4, NE)		
Alpelisib 300mg	28/109 (25.7)	33.1 (19.4, NE)	0.780	1.08 (0.63, 1.87)
Prior Tamoxifen use (Yes/No): Yes				
Placebo	13/ 62 (21.0)	NE (16.5, NE)		
Alpelisib 300mg	12/ 60 (20.0)	44.2 (30.4, 44.2)	0.101	0.49 (0.21, 1.15)
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Negative				
Placebo	8/ 38 (21.1)	NE (9.2, NE)		
Alpelisib 300mg	14/ 46 (30.4)	27.6 (11.1, NE)	0.506	1.38 (0.55, 3.46)
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Positive				
Placebo	30/132 (22.7)	NE (16.6, NE)		
Alpelisib 300mg	26/120 (21.7)	33.2 (30.4, 44.2)	0.216	0.71 (0.42, 1.22)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Both positive				
Placebo	30/132 (22.7)	NE (16.6, NE)		
Alpelisib 300mg	26/118 (22.0)	33.2 (30.4, 44.2)	0.243	0.72 (0.42, 1.24)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Positive Negative				

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) --		Cox model (2) --
	Events/N (%)		p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Placebo	8/ 38 (21.1)	NE (9.2, NE)			
Alpelisib 300mg	14/ 46 (30.4)	27.6 (11.1, NE)	0.506	1.38	(0.55, 3.46)
Number of metastatic sites (<3/>=3): < 3					
Placebo	28/113 (24.8)	NE (16.5, NE)			
Alpelisib 300mg	35/121 (28.9)	33.1 (27.6, 44.2)	0.554	0.86	(0.51, 1.42)
Number of metastatic sites (<3/>=3): >= 3					
Placebo	10/ 59 (16.9)	NE (9.2, NE)			
Alpelisib 300mg	5/ 48 (10.4)	NE (NE , NE)	0.247	0.54	(0.18, 1.57)
Visceral disease (Yes/No): No					
Placebo	17/ 72 (23.6)	NE (16.5, NE)			
Alpelisib 300mg	24/ 76 (31.6)	33.2 (26.3, 44.2)	0.930	0.97	(0.52, 1.82)
Visceral disease (Yes/No): Yes					
Placebo	21/100 (21.0)	NE (13.1, NE)			
Alpelisib 300mg	16/ 93 (17.2)	33.1 (30.4, NE)	0.285	0.70	(0.36, 1.36)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E542K					
Placebo	7/ 29 (24.1)	NE (7.3, NE)			
Alpelisib 300mg	5/ 20 (25.0)	27.6 (6.2, NE)	0.966	1.03	(0.32, 3.31)

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E545X					
Placebo	12/ 43 (27.9)	19.4 (9.2, NE)			
Alpelisib 300mg	12/ 45 (26.7)	30.4 (15.3, NE)	0.282	0.64	(0.28, 1.46)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): H1047X					
Placebo	15/ 81 (18.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	20/ 92 (21.7)	35.9 (33.1, 44.2)	0.948	0.98	(0.50, 1.93)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 20					
Placebo	15/ 81 (18.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	20/ 92 (21.7)	35.9 (33.1, 44.2)	0.948	0.98	(0.50, 1.93)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 9					
Placebo	20/ 77 (26.0)	NE (11.7, NE)			
Alpelisib 300mg	17/ 68 (25.0)	28.6 (19.4, NE)	0.285	0.69	(0.36, 1.36)

(1) Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

(2) Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

(3) Hazard Ratio for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

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

(4) based on Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/eff/ger_t112_01i.sas@@/main/2 06MAY20:07:08

Final

Table 11.2-1.i
Stratified log-rank test and Cox regression model for time to definitive deterioration (modified),
defined as a ≥ 10 point increase in QLQ-C30 (symptoms) score in subgroup i
(Full Analysis Set, PIK3CA mutant cohort)
Dyspnea

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
		Median Time (95% CI) (months) (1)	-- p-value	-- Hazard ratio (3)	95% CI
	Events/N (%)				
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Absent					
Placebo	3/ 86 (3.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 85 (1.2)	NE (NE , NE)	0.231	0.27	(0.03, 2.64)
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Present					
Placebo	4/ 86 (4.7)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 84 (2.4)	NE (NE , NE)	0.340	0.45	(0.08, 2.45)
Presence of lung metastases (Yes/No): No					
Placebo	1/104 (1.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/112 (1.8)	NE (NE , NE)	0.779	1.41	(0.13, 15.60)

Alpelisib (Piqray®)

Seite 321 von 2085

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Presence of lung metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	6/ 68 (8.8)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 57 (1.8)	NE (NE , NE)	0.118	0.21	(0.02, 1.81)
Presence of liver metastases (Yes/No): No					
Placebo	6/118 (5.1)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/120 (1.7)	NE (NE , NE)	0.095	0.28	(0.06, 1.38)
Presence of liver metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	1/ 54 (1.9)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 49 (2.0)	NE (NE , NE)	0.936	0.89	(0.05, 14.69)
Bone lesions only (Yes/No): No					
Placebo	6/137 (4.4)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/127 (2.4)	NE (NE , NE)	0.239	0.44	(0.11, 1.78)
Bone lesions only (Yes/No): Yes					
Placebo	1/ 35 (2.9)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 42 (0.0)	NE (NE , NE)	0.245	0.00	(0.00,)

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): No prior use					
Placebo	6/161 (3.7)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/160 (1.9)	NE (NE , NE)	0.214	0.43	(0.11, 1.71)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): Prior use					
Placebo	1/ 11 (9.1)	NE (1.9, NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 9 (0.0)	NE (NE , NE)	0.317	0.00	(0.00,)
PTEN loss of expression (Yes/No): No					
Placebo	7/157 (4.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/163 (1.8)	NE (NE , NE)	0.121	0.36	(0.09, 1.39)
PTEN loss of expression (Yes/No): Yes					
Placebo	0/ 14 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 6 (0.0)	NE (NE , NE)			
Age (<65 Years/>=65 Years): < 65 Years					
Placebo	5/ 89 (5.6)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 95 (2.1)	NE (NE , NE)	0.163	0.33	(0.06, 1.70)
Age (<65 Years/>=65 Years): >= 65 Years					

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Placebo	2/ 83 (2.4)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 74 (1.4)	NE (NE , NE)	0.487	0.44	(0.04, 4.84)
Age (<75 Years/>=75 Years): < 75 Years					
Placebo	7/146 (4.8)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/149 (1.3)	NE (NE , NE)	0.050	0.24	(0.05, 1.14)
Age (<75 Years/>=75 Years): >= 75 Years					
Placebo	0/ 26 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 20 (5.0)	NE (14.8, NE)	0.114	898E6	(0.00,)
Race (Asian/White/Other): Asian					
Placebo	2/ 40 (5.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 34 (2.9)	NE (NE , NE)	0.872	0.82	(0.07, 9.11)
Race (Asian/White/Other): Black or African American					
Placebo	0/ 3 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 1 (0.0)	NE (NE , NE)			
Race (Asian/White/Other): Other					
Placebo	1/ 20 (5.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 17 (0.0)	NE (NE , NE)	0.450	0.00	(0.00,)

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

			Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Race (Asian/White/Other): White						
	Placebo		4/109 (3.7)	NE (NE , NE)		
	Alpelisib 300mg		2/117 (1.7)	NE (NE , NE)	0.157	0.31 (0.05, 1.72)
Region	(Europe/North America/Other): Asia	America/Asia/Latin				
	Placebo		2/ 38 (5.3)	NE (NE , NE)		
	Alpelisib 300mg		1/ 32 (3.1)	NE (NE , NE)	0.856	0.80 (0.07, 8.90)
Region	(Europe/North America/Other): Europe	America/Asia/Latin				
	Placebo		3/ 87 (3.4)	NE (NE , NE)		
	Alpelisib 300mg		2/ 86 (2.3)	NE (NE , NE)	0.463	0.52 (0.09, 3.12)
Region	(Europe/North America/Other): Latin America	America/Asia/Latin				
	Placebo		0/ 17 (0.0)	NE (NE , NE)		
	Alpelisib 300mg		0/ 14 (0.0)	NE (NE , NE)		
Region	(Europe/North America/Other): North America	America/Asia/Latin				

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

		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
		Placebo	2/ 24 (8.3)	NE (9.4, NE)		
		Alpelisib 300mg	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	0.186	0.00 (0.00,)
Region	(Europe/North America/Other): Other	America/Asia/Latin				
		Placebo	0/ 6 (0.0)	NE (NE , NE)		
		Alpelisib 300mg	0/ 18 (0.0)	NE (NE , NE)		
		ECOG performance status (0/1): 0				
		Placebo	2/113 (1.8)	NE (NE , NE)		
		Alpelisib 300mg	3/112 (2.7)	NE (NE , NE)	0.745	1.35 (0.22, 8.09)
		ECOG performance status (0/1): 1				
		Placebo	5/ 58 (8.6)	NE (NE , NE)		
		Alpelisib 300mg	0/ 56 (0.0)	NE (NE , NE)	0.024	0.00 (0.00,)
Endocrine status	(Primary resistant/Sensitive): Primary resistant	(Primary resistant/Secondary resistant)				
		Placebo	1/ 22 (4.5)	NE (5.5, NE)		
		Alpelisib 300mg	0/ 23 (0.0)	NE (NE , NE)	0.061	0.00 (0.00,)

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Secondary resistant					
Placebo	6/127 (4.7)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/119 (0.8)	NE (NE , NE)	0.060	0.17	(0.02, 1.39)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Sensitive					
Placebo	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 20 (10.0)	NE (NE , NE)	0.183	717E5	(0.00,)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): First Line					
Placebo	2/ 89 (2.2)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/ 88 (3.4)	NE (NE , NE)	0.766	1.31	(0.22, 7.85)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): Second Line					
Placebo	5/ 82 (6.1)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 79 (0.0)	NE (NE , NE)	0.025	0.00	(0.00,)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Adjuvant					

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Placebo	4/ 84 (4.8)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 78 (1.3)	NE (NE , NE)	0.246	0.28	(0.03, 2.74)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Neoadjuvant					
Placebo	0/ 22 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 24 (4.2)	NE (NE , NE)	0.564	385E5	(0.00,)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): No Prior Use					
Placebo	3/ 65 (4.6)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 67 (1.5)	NE (NE , NE)	0.327	0.34	(0.04, 3.27)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Resistant					
Placebo	2/ 70 (2.9)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 68 (1.5)	NE (NE , NE)	0.455	0.41	(0.04, 4.55)

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
		Median Time (95% CI)		Hazard ratio (3)	95% CI
	Events/N (%)	(months) (1)	p-value		
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Sensitive					
Placebo	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 20 (10.0)	NE (NE , NE)	0.183	717E5	(0.00,)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)					
Placebo	2/ 23 (8.7)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 24 (0.0)	NE (NE , NE)	0.480	0.00	(0.00,)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following metastatic treatment only)					
Placebo	3/ 45 (6.7)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 41 (0.0)	NE (NE , NE)	0.108	0.00	(0.00,)

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Prior Tamoxifen use (Yes/No): No					
Placebo	4/110 (3.6)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/109 (2.8)	NE (NE , NE)	0.673	0.72	(0.16, 3.24)
Prior Tamoxifen use (Yes/No): Yes					
Placebo	3/ 62 (4.8)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 60 (0.0)	NE (NE , NE)	0.028	0.00	(0.00,)
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Negative					
Placebo	4/ 38 (10.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 46 (0.0)	NE (NE , NE)	0.041	0.00	(0.00,)
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Positive					
Placebo	3/132 (2.3)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/120 (2.5)	NE (NE , NE)	0.887	0.89	(0.18, 4.43)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Both positive					
Placebo	3/132 (2.3)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/118 (2.5)	NE (NE , NE)	0.912	0.91	(0.18, 4.55)

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Positive Negative					
Placebo	4/ 38 (10.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 46 (0.0)	NE (NE , NE)	0.041	0.00	(0.00,)
Number of metastatic sites (<3/>=3): < 3					
Placebo	4/113 (3.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/121 (2.5)	NE (NE , NE)	0.443	0.56	(0.13, 2.51)
Number of metastatic sites (<3/>=3): >= 3					
Placebo	3/ 59 (5.1)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 48 (0.0)	NE (NE , NE)	0.113	0.00	(0.00,)
Visceral disease (Yes/No): No					
Placebo	1/ 72 (1.4)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 76 (1.3)	NE (NE , NE)	0.881	0.81	(0.05, 12.94)
Visceral disease (Yes/No): Yes					
Placebo	6/100 (6.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 93 (2.2)	NE (NE , NE)	0.137	0.31	(0.06, 1.57)

PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E542K

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

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Placebo	2/ 29 (6.9)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)	0.280	0.00	(0.00,)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E545X					
Placebo	3/ 43 (7.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 45 (4.4)	NE (NE , NE)	0.558	0.59	(0.10, 3.55)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): H1047X					
Placebo	2/ 81 (2.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 92 (1.1)	NE (NE , NE)	0.621	0.54	(0.04, 6.51)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 20					
Placebo	2/ 81 (2.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 92 (1.1)	NE (NE , NE)	0.621	0.54	(0.04, 6.51)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 9					
Placebo	5/ 77 (6.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 68 (2.9)	NE (NE , NE)	0.282	0.42	(0.08, 2.16)

(1) Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

(2) Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

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

(3) Hazard Ratio for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

(4) based on Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/eff/ger_t112_01i.sas@@/main/2 06MAY20:07:08

Final

Table 11.2-1.i
Stratified log-rank test and Cox regression model for time to definitive deterioration (modified),
defined as a ≥ 10 point increase in QLQ-C30 (symptoms) score in subgroup i
(Full Analysis Set, PIK3CA mutant cohort)
Insomnia

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
		Median Time (95% CI) (months) (1)	-- p-value	-- Hazard ratio (3)	95% CI
	Events/N (%)				
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Absent					
Placebo	6/ 86 (7.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	8/ 85 (9.4)	NE (34.3, NE)	0.959	0.97	(0.33, 2.83)
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Present					
Placebo	12/ 86 (14.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	8/ 84 (9.5)	NE (NE , NE)	0.331	0.67	(0.27, 1.64)
Presence of lung metastases (Yes/No): No					
Placebo	9/104 (8.7)	NE (NE , NE)			

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Alpelisib 300mg	12/112 (10.7)	NE (34.3, NE)	0.871	0.94	(0.39, 2.23)
Presence of lung metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	9/ 68 (13.2)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 57 (7.0)	NE (NE , NE)	0.360	0.58	(0.17, 1.92)
Presence of liver metastases (Yes/No): No					
Placebo	11/118 (9.3)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	10/120 (8.3)	NE (NE , NE)	0.462	0.72	(0.31, 1.72)
Presence of liver metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	7/ 54 (13.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	6/ 49 (12.2)	NE (NE , NE)	0.744	0.86	(0.29, 2.58)
Bone lesions only (Yes/No): No					
Placebo	14/137 (10.2)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	12/127 (9.4)	NE (NE , NE)	0.577	0.82	(0.38, 1.78)
Bone lesions only (Yes/No): Yes					
Placebo	4/ 35 (11.4)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 42 (9.5)	NE (34.3, NE)	0.604	0.69	(0.17, 2.80)

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): No prior use					
Placebo	17/161 (10.6)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	14/160 (8.8)	NE (NE , NE)	0.328	0.70	(0.34, 1.43)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): Prior use					
Placebo	1/ 11 (9.1)	NE (1.9, NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 9 (22.2)	NE (1.9, NE)	0.456	2.53	(0.21, 31.24)
PTEN loss of expression (Yes/No): No					
Placebo	18/157 (11.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	15/163 (9.2)	NE (NE , NE)	0.276	0.70	(0.35, 1.39)
PTEN loss of expression (Yes/No): Yes					
Placebo	0/ 14 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 6 (16.7)	NE (1.9, NE)	0.025	11E12	(0.00,)
Age (<65 Years/>=65 Years): < 65 Years					
Placebo	12/ 89 (13.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	7/ 95 (7.4)	NE (34.3, NE)	0.111	0.47	(0.18, 1.24)
Age (<65 Years/>=65 Years): >= 65 Years					

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Placebo	6/ 83 (7.2)	NE (25.6, NE)			
Alpelisib 300mg	9/ 74 (12.2)	NE (NE , NE)	0.503	1.44	(0.50, 4.15)
Age (<75 Years/>=75 Years): < 75 Years					
Placebo	17/146 (11.6)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	15/149 (10.1)	NE (NE , NE)	0.333	0.72	(0.36, 1.46)
Age (<75 Years/>=75 Years): >= 75 Years					
Placebo	1/ 26 (3.8)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 20 (5.0)	NE (NE , NE)	1.000	1.00	(0.06, 15.99)
Race (Asian/White/Other): Asian					
Placebo	2/ 40 (5.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/ 34 (8.8)	NE (NE , NE)	0.535	1.75	(0.29, 10.61)
Race (Asian/White/Other): Black or African American					
Placebo	0/ 3 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 1 (0.0)	NE (NE , NE)			
Race (Asian/White/Other): Other					
Placebo	0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 17 (0.0)	NE (NE , NE)			

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

			Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Race (Asian/White/Other): White						
	Placebo		16/109 (14.7)	NE (25.6, NE)		
	Alpelisib 300mg		13/117 (11.1)	NE (34.3, NE)	0.118	0.54 (0.25, 1.17)
Region (Europe/North America/Other): Asia						
	Placebo	America/Asia/Latin	2/ 38 (5.3)	NE (NE , NE)		
	Alpelisib 300mg		2/ 32 (6.3)	NE (NE , NE)	0.856	1.20 (0.17, 8.61)
Region (Europe/North America/Other): Europe						
	Placebo	America/Asia/Latin	11/ 87 (12.6)	NE (NE , NE)		
	Alpelisib 300mg		10/ 86 (11.6)	NE (34.3, NE)	0.411	0.68 (0.28, 1.67)
Region (Europe/North America/Other): Latin America						
	Placebo	America/Asia/Latin	1/ 17 (5.9)	NE (13.9, NE)		
	Alpelisib 300mg		1/ 14 (7.1)	NE (NE , NE)	0.744	1.58 (0.10, 25.30)
Region (Europe/North America/Other): North America						

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

		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Placebo		3/ 24 (12.5)	NE (5.6, NE)		
Alpelisib 300mg		1/ 19 (5.3)	NE (NE , NE)	0.344	0.34 (0.03, 3.47)
Region	(Europe/North America/Other): Other				
Placebo		1/ 6 (16.7)	NE (1.9, NE)		
Alpelisib 300mg		2/ 18 (11.1)	NE (NE , NE)	0.666	0.55 (0.03, 8.78)
ECOG performance status (0/1): 0					
Placebo		9/113 (8.0)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg		10/112 (8.9)	NE (34.3, NE)	0.823	0.90 (0.36, 2.24)
ECOG performance status (0/1): 1					
Placebo		9/ 58 (15.5)	NE (14.8, NE)		
Alpelisib 300mg		6/ 56 (10.7)	NE (NE , NE)	0.571	0.74 (0.25, 2.14)
Endocrine status	(Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Primary resistant				
Placebo		1/ 22 (4.5)	NE (3.5, NE)		
Alpelisib 300mg		1/ 23 (4.3)	NE (NE , NE)	0.629	0.50 (0.03, 8.75)

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Secondary resistant					
Placebo	16/127 (12.6)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	13/119 (10.9)	NE (NE , NE)	0.665	0.88	(0.42, 1.86)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Sensitive					
Placebo	1/ 19 (5.3)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 20 (10.0)	NE (34.3, NE)	0.940	1.10	(0.10, 12.45)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): First Line					
Placebo	10/ 89 (11.2)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	8/ 88 (9.1)	NE (34.3, NE)	0.270	0.58	(0.22, 1.54)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): Second Line					
Placebo	8/ 82 (9.8)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	8/ 79 (10.1)	NE (NE , NE)	0.946	0.97	(0.36, 2.63)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Adjuvant					

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Placebo	11/ 84 (13.1)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	8/ 78 (10.3)	NE (34.3, NE)	0.318	0.62	(0.24, 1.60)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Neoadjuvant					
Placebo	0/ 22 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 24 (4.2)	NE (NE , NE)	0.593	363E5	(0.00,)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): No Prior Use					
Placebo	7/ 65 (10.8)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	7/ 67 (10.4)	NE (NE , NE)	0.951	1.06	(0.37, 3.05)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Resistant					
Placebo	9/ 70 (12.9)	NE (25.6, NE)			
Alpelisib 300mg	6/ 68 (8.8)	NE (NE , NE)	0.203	0.50	(0.17, 1.49)

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Sensitive					
Placebo	1/ 19 (5.3)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 20 (10.0)	NE (34.3, NE)	0.940	1.10	(0.10, 12.45)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)					
Placebo	4/ 23 (17.4)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 24 (8.3)	NE (11.1, NE)	0.845	0.83	(0.12, 5.66)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following metastatic treatment only)					
Placebo	4/ 45 (8.9)	NE (14.8, NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 41 (9.8)	NE (NE , NE)	0.987	1.01	(0.25, 4.06)

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Prior Tamoxifen use (Yes/No): No					
Placebo	13/110 (11.8)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	12/109 (11.0)	NE (34.3, NE)	0.879	0.94	(0.42, 2.07)
Prior Tamoxifen use (Yes/No): Yes					
Placebo	5/ 62 (8.1)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 60 (6.7)	NE (NE , NE)	0.283	0.45	(0.11, 1.89)
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Negative					
Placebo	6/ 38 (15.8)	NE (13.9, NE)			
Alpelisib 300mg	9/ 46 (19.6)	NE (NE , NE)	0.641	1.29	(0.43, 3.89)
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Positive					
Placebo	12/132 (9.1)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	7/120 (5.8)	NE (NE , NE)	0.110	0.48	(0.19, 1.25)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Both positive					
Placebo	12/132 (9.1)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	7/118 (5.9)	NE (NE , NE)	0.125	0.50	(0.19, 1.29)

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Positive Negative					
Placebo	6/ 38 (15.8)	NE (13.9, NE)			
Alpelisib 300mg	9/ 46 (19.6)	NE (NE , NE)	0.641	1.29	(0.43, 3.89)
Number of metastatic sites (<3/>=3): < 3					
Placebo	11/113 (9.7)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	10/121 (8.3)	NE (NE , NE)	0.329	0.67	(0.28, 1.59)
Number of metastatic sites (<3/>=3): >= 3					
Placebo	7/ 59 (11.9)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	6/ 48 (12.5)	NE (NE , NE)	0.938	0.96	(0.32, 2.86)
Visceral disease (Yes/No): No					
Placebo	5/ 72 (6.9)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	8/ 76 (10.5)	NE (34.3, NE)	0.848	1.12	(0.36, 3.45)
Visceral disease (Yes/No): Yes					
Placebo	13/100 (13.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	8/ 93 (8.6)	NE (NE , NE)	0.295	0.66	(0.27, 1.61)

PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E542K

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

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Placebo	5/ 29 (17.2)	NE (14.8, NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 20 (10.0)	NE (NE , NE)	0.413	0.42	(0.05, 3.60)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E545X					
Placebo	4/ 43 (9.3)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 45 (8.9)	NE (NE , NE)	0.650	0.71	(0.16, 3.20)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): H1047X					
Placebo	6/ 81 (7.4)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	9/ 92 (9.8)	NE (34.3, NE)	0.784	1.16	(0.40, 3.33)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 20					
Placebo	6/ 81 (7.4)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	9/ 92 (9.8)	NE (34.3, NE)	0.784	1.16	(0.40, 3.33)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 9					
Placebo	11/ 77 (14.3)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	7/ 68 (10.3)	NE (NE , NE)	0.219	0.52	(0.18, 1.50)

(1) Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

(2) Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

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

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

(3) Hazard Ratio for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

(4) based on Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/eff/ger_t112_01i.sas@@/main/2 06MAY20:07:08

Final

Table 11.2-1.i
Stratified log-rank test and Cox regression model for time to definitive deterioration (modified),
defined as a \geq 10 point increase in QLQ-C30 (symptoms) score in subgroup i
(Full Analysis Set, PIK3CA mutant cohort)
Appetite Loss

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Absent					
Placebo	3/ 86 (3.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	6/ 85 (7.1)	NE (NE , NE)	0.449	1.70	(0.42, 6.81)
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Present					
Placebo	8/ 86 (9.3)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	6/ 84 (7.1)	NE (NE , NE)	0.572	0.74	(0.26, 2.13)
Presence of liver metastases (Yes/No): No					

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

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Placebo	7/118 (5.9)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	7/120 (5.8)	NE (NE , NE)	0.827	0.89	(0.31, 2.54)
Presence of liver metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	4/ 54 (7.4)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	5/ 49 (10.2)	NE (NE , NE)	0.722	1.27	(0.34, 4.76)
Bone lesions only (Yes/No): No					
Placebo	10/137 (7.3)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	9/127 (7.1)	NE (NE , NE)	0.740	0.86	(0.35, 2.12)
Bone lesions only (Yes/No): Yes					
Placebo	1/ 35 (2.9)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/ 42 (7.1)	NE (NE , NE)	0.424	2.44	(0.25, 23.50)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): No prior use					
Placebo	10/161 (6.2)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	12/160 (7.5)	NE (NE , NE)	0.805	1.11	(0.48, 2.58)

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

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Placebo	1/ 11 (9.1)	NE (1.9, NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 9 (0.0)	NE (NE , NE)	0.317	0.00	(0.00,)
PTEN loss of expression (Yes/No): No					
Placebo	11/157 (7.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	12/163 (7.4)	NE (NE , NE)	0.939	0.97	(0.43, 2.20)
PTEN loss of expression (Yes/No): Yes					
Placebo	0/ 14 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 6 (0.0)	NE (NE , NE)			
Age (<65 Years/>=65 Years): < 65 Years					
Placebo	6/ 89 (6.7)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	6/ 95 (6.3)	NE (NE , NE)	0.823	0.88	(0.28, 2.75)
Age (<65 Years/>=65 Years): >= 65 Years					
Placebo	5/ 83 (6.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	6/ 74 (8.1)	NE (NE , NE)	0.730	1.23	(0.38, 4.05)
Age (<75 Years/>=75 Years): < 75 Years					
Placebo	10/146 (6.8)	NE (NE , NE)			

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Alpelisib 300mg	11/149 (7.4)	NE (NE , NE)	0.978	0.99	(0.42, 2.34)
Age (<75 Years/>=75 Years): >= 75 Years					
Placebo	1/ 26 (3.8)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 20 (5.0)	NE (NE , NE)	0.967	0.94	(0.06, 15.09)
Race (Asian/White/Other): Asian					
Placebo	3/ 40 (7.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 34 (2.9)	NE (NE , NE)	0.396	0.39	(0.04, 3.76)
Race (Asian/White/Other): Black or African American					
Placebo	0/ 3 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 1 (0.0)	NE (NE , NE)			
Race (Asian/White/Other): Other					
Placebo	2/ 20 (10.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/ 17 (17.6)	NE (NE , NE)	0.300	2.51	(0.42, 15.11)
Race (Asian/White/Other): White					
Placebo	6/109 (5.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	8/117 (6.8)	NE (NE , NE)	0.912	1.06	(0.37, 3.09)

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

			Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Region	(Europe/North America/Other): Asia	America/Asia/Latin				
	Placebo		3/ 38 (7.9)	NE (NE , NE)		
	Alpelisib 300mg		0/ 32 (0.0)	NE (NE , NE)	0.119	0.00 (0.00,)
Region	(Europe/North America/Other): Europe	America/Asia/Latin				
	Placebo		5/ 87 (5.7)	NE (NE , NE)		
	Alpelisib 300mg		9/ 86 (10.5)	NE (NE , NE)	0.304	1.76 (0.59, 5.29)
Region	(Europe/North America/Other): Latin America	America/Asia/Latin				
	Placebo		2/ 17 (11.8)	NE (13.9, NE)		
	Alpelisib 300mg		0/ 14 (0.0)	NE (NE , NE)	0.279	0.00 (0.00,)
Region	(Europe/North America/Other): North America	America/Asia/Latin				
	Placebo		1/ 24 (4.2)	NE (NE , NE)		
	Alpelisib 300mg		2/ 19 (10.5)	NE (NE , NE)	0.263	3.60 (0.33, 39.81)

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

			Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Region	(Europe/North America/Other): Other	America/Asia/Latin					
	Placebo		0/ 6 (0.0)	NE (NE , NE)			
	Alpelisib 300mg		1/ 18 (5.6)	NE (NE , NE)	0.655	324E5	(0.00,)
ECOG performance status (0/1): 0							
	Placebo		6/113 (5.3)	NE (NE , NE)			
	Alpelisib 300mg		9/112 (8.0)	NE (NE , NE)	0.634	1.29	(0.46, 3.62)
ECOG performance status (0/1): 1							
	Placebo		5/ 58 (8.6)	NE (NE , NE)			
	Alpelisib 300mg		3/ 56 (5.4)	NE (NE , NE)	0.724	0.77	(0.18, 3.31)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Primary resistant							
	Placebo		2/ 22 (9.1)	NE (5.5, NE)			
	Alpelisib 300mg		1/ 23 (4.3)	NE (NE , NE)	0.107	0.16	(0.01, 1.92)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Secondary resistant							
	Placebo		8/127 (6.3)	NE (NE , NE)			

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Alpelisib 300mg	7/119 (5.9)	NE (NE , NE)	0.910	0.94	(0.34, 2.62)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Sensitive					
Placebo	1/ 19 (5.3)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/ 20 (15.0)	NE (NE , NE)	0.387	2.60	(0.27, 25.21)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line):					
First Line					
Placebo	5/ 89 (5.6)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	8/ 88 (9.1)	NE (NE , NE)	0.456	1.53	(0.50, 4.69)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line):					
Second Line					
Placebo	6/ 82 (7.3)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 79 (5.1)	NE (NE , NE)	0.505	0.65	(0.18, 2.31)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Adjuvant					
Placebo	5/ 84 (6.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	7/ 78 (9.0)	NE (NE , NE)	0.399	1.69	(0.49, 5.78)

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

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Neoadjuvant					
Placebo	1/ 22 (4.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 24 (0.0)	NE (NE , NE)	0.264	0.00	(0.00,)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): No Prior Use					
Placebo	5/ 65 (7.7)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	5/ 67 (7.5)	NE (NE , NE)	0.972	0.98	(0.28, 3.41)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Resistant					
Placebo	4/ 70 (5.7)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	5/ 68 (7.4)	NE (NE , NE)	0.736	1.26	(0.34, 4.71)

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
		Median Time (95% CI)		Hazard ratio (3)	95% CI
	Events/N (%)	(months) (1)	p-value		
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Sensitive					
Placebo	1/ 19 (5.3)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/ 20 (15.0)	NE (NE , NE)	0.387	2.60	(0.27, 25.21)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)					
Placebo	3/ 23 (13.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 24 (8.3)	NE (NE , NE)	0.823	1.26	(0.17, 9.33)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following metastatic treatment only)					
Placebo	3/ 45 (6.7)	NE (NE , NE)			

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Alpelisib 300mg	2/ 41 (4.9)	NE (NE , NE)	0.637	0.65	(0.11, 3.91)
Prior Tamoxifen use (Yes/No): No					
Placebo	8/110 (7.3)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	8/109 (7.3)	NE (NE , NE)	0.974	1.02	(0.38, 2.71)
Prior Tamoxifen use (Yes/No): Yes					
Placebo	3/ 62 (4.8)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 60 (6.7)	NE (NE , NE)	0.976	1.02	(0.23, 4.62)
Number of metastatic sites (<3/>=3): < 3					
Placebo	6/113 (5.3)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	8/121 (6.6)	NE (NE , NE)	0.836	1.12	(0.39, 3.23)
Number of metastatic sites (<3/>=3): >= 3					
Placebo	5/ 59 (8.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 48 (8.3)	NE (NE , NE)	0.803	0.84	(0.23, 3.16)
Visceral disease (Yes/No): No					
Placebo	1/ 72 (1.4)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 76 (5.3)	NE (NE , NE)	0.248	3.38	(0.38, 30.25)

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Visceral disease (Yes/No): Yes					
Placebo	10/100 (10.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	8/ 93 (8.6)	NE (NE , NE)	0.605	0.78	(0.31, 1.99)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E542K					
Placebo	2/ 29 (6.9)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 20 (5.0)	NE (NE , NE)	0.922	0.89	(0.08, 9.95)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E545X					
Placebo	3/ 43 (7.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 45 (4.4)	NE (NE , NE)	0.572	0.60	(0.10, 3.64)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): H1047X					
Placebo	4/ 81 (4.9)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	8/ 92 (8.7)	NE (NE , NE)	0.372	1.74	(0.51, 5.92)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 20					
Placebo	4/ 81 (4.9)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	8/ 92 (8.7)	NE (NE , NE)	0.372	1.74	(0.51, 5.92)

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 9					
Placebo	6/ 77 (7.8)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/ 68 (4.4)	NE (NE , NE)	0.392	0.55 (0.14, 2.21)	

(1) Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

(2) Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases. Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

(3) Hazard Ratio for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

(4) based on Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/eff/ger_t112_01i.sas@@/main/2 06MAY20:07:08

Final

Table 11.2-1.i
Stratified log-rank test and Cox regression model for time to definitive deterioration (modified),
defined as a ≥ 10 point increase in QLQ-C30 (symptoms) score in subgroup i
(Full Analysis Set, PIK3CA mutant cohort)
Constipation

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Absent					
Placebo	7/ 86 (8.1)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 85 (4.7)	NE (NE , NE)	0.247	0.49	(0.14, 1.68)
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Present					
Placebo	4/ 86 (4.7)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 84 (2.4)	NE (NE , NE)	0.396	0.49	(0.09, 2.68)
Presence of lung metastases (Yes/No): No					
Placebo	8/104 (7.7)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	4/112 (3.6)	NE (NE , NE)	0.108	0.38	(0.12, 1.29)
Presence of lung metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	3/ 68 (4.4)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 57 (3.5)	NE (NE , NE)	0.768	0.77	(0.13, 4.61)

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

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Presence of liver metastases (Yes/No): No					
Placebo	10/118 (8.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	5/120 (4.2)	NE (NE , NE)	0.115	0.43	(0.15, 1.27)
Presence of liver metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	1/ 54 (1.9)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 49 (2.0)	NE (NE , NE)	0.939	1.12	(0.07, 17.84)
Bone lesions only (Yes/No): No					
Placebo	8/137 (5.8)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	4/127 (3.1)	NE (NE , NE)	0.228	0.49	(0.15, 1.61)
Bone lesions only (Yes/No): Yes					
Placebo	3/ 35 (8.6)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 42 (4.8)	NE (NE , NE)	0.526	0.56	(0.09, 3.37)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): No prior use					
Placebo	10/161 (6.2)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	6/160 (3.8)	NE (NE , NE)	0.239	0.55	(0.20, 1.51)

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): Prior use					
Placebo	1/ 11 (9.1)	NE (4.7, NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 9 (0.0)	NE (NE , NE)	0.221	0.00	(0.00,)
PTEN loss of expression (Yes/No): No					
Placebo	10/157 (6.4)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	5/163 (3.1)	NE (NE , NE)	0.107	0.42	(0.14, 1.24)
PTEN loss of expression (Yes/No): Yes					
Placebo	1/ 14 (7.1)	NE (1.9, NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 6 (16.7)	NE (1.9, NE)	0.531	2.50	(0.13, 47.28)
Age (<65 Years/>=65 Years): < 65 Years					
Placebo	4/ 89 (4.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/ 95 (3.2)	NE (NE , NE)	0.415	0.54	(0.12, 2.42)
Age (<65 Years/>=65 Years): >= 65 Years					
Placebo	7/ 83 (8.4)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/ 74 (4.1)	NE (NE , NE)	0.266	0.47	(0.12, 1.85)

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Age (<75 Years/>=75 Years): < 75 Years					
Placebo	9/146 (6.2)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	6/149 (4.0)	NE (NE , NE)	0.289	0.58	(0.20, 1.62)
Age (<75 Years/>=75 Years): >= 75 Years					
Placebo	2/ 26 (7.7)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)	0.211	0.00	(0.00,)
Race (Asian/White/Other): Asian					
Placebo	2/ 40 (5.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 34 (2.9)	NE (NE , NE)	0.580	0.51	(0.05, 5.70)
Race (Asian/White/Other): Black or African American					
Placebo	0/ 3 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 1 (0.0)	NE (NE , NE)			
Race (Asian/White/Other): Other					
Placebo	3/ 20 (15.0)	NE (11.5, NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 17 (0.0)	NE (NE , NE)	0.062	0.00	(0.00,)
Race (Asian/White/Other): White					

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
			p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
			Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	
Placebo			6/109 (5.5)	NE (NE , NE)	
Alpelisib 300mg			5/117 (4.3)	NE (NE , NE)	0.486 0.66 (0.20, 2.16)
Region	(Europe/North America/Other): Asia	America/Asia/Latin			
Placebo			2/ 38 (5.3)	NE (NE , NE)	
Alpelisib 300mg			1/ 32 (3.1)	NE (NE , NE)	0.586 0.52 (0.05, 5.74)
Region	(Europe/North America/Other): Europe	America/Asia/Latin			
Placebo			7/ 87 (8.0)	NE (NE , NE)	
Alpelisib 300mg			3/ 86 (3.5)	NE (NE , NE)	0.221 0.43 (0.11, 1.73)
Region	(Europe/North America/Other): Latin America	America/Asia/Latin			
Placebo			1/ 17 (5.9)	NE (NE , NE)	
Alpelisib 300mg			1/ 14 (7.1)	NE (NE , NE)	0.744 0.63 (0.04, 10.12)
Region	(Europe/North America/Other): North America	America/Asia/Latin			
Placebo			1/ 24 (4.2)	NE (NE , NE)	

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Alpelisib 300mg	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	0.460	0.00 (0.00,)
Region (Europe/North America/Other): Other				
Placebo	0/ 6 (0.0)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	1/ 18 (5.6)	NE (NE , NE)	0.480	471E5 (0.00,)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Primary resistant				
Placebo	1/ 22 (4.5)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	1/ 23 (4.3)	NE (NE , NE)	0.986	0.98 (0.06, 15.74)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Secondary resistant				
Placebo	7/127 (5.5)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	4/119 (3.4)	NE (NE , NE)	0.368	0.57 (0.17, 1.97)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Sensitive				
Placebo	2/ 19 (10.5)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)	0.141	0.00 (0.00,)

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

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line):					
First Line					
Placebo	6/ 89 (6.7)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 88 (1.1)	NE (NE , NE)	0.045	0.15	(0.02, 1.27)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line):					
Second Line					
Placebo	5/ 82 (6.1)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	5/ 79 (6.3)	NE (NE , NE)	0.907	0.93	(0.27, 3.22)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Adjuvant					
Placebo	6/ 84 (7.1)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 78 (1.3)	NE (NE , NE)	0.045	0.15	(0.02, 1.27)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Neoadjuvant					
Placebo	1/ 22 (4.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 24 (4.2)	NE (NE , NE)	0.636	0.50	(0.03, 9.01)

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): No Prior Use					
Placebo	4/ 65 (6.2)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 67 (6.0)	NE (NE , NE)	0.952	1.04	(0.26, 4.21)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Resistant					
Placebo	4/ 70 (5.7)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 68 (1.5)	NE (NE , NE)	0.140	0.22	(0.02, 1.98)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Sensitive					
Placebo	2/ 19 (10.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)	0.141	0.00	(0.00,)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)					
Placebo	1/ 23 (4.3)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 24 (0.0)	NE (NE , NE)	0.480	0.00	(0.00,)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following metastatic treatment only)					
Placebo	3/ 45 (6.7)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 41 (9.8)	NE (NE , NE)	0.600	1.49	(0.33, 6.68)
Prior Tamoxifen use (Yes/No): No					
Placebo	7/110 (6.4)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	4/109 (3.7)	NE (NE , NE)	0.357	0.57	(0.17, 1.94)
Prior Tamoxifen use (Yes/No): Yes					

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

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Placebo	4/ 62 (6.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 60 (3.3)	NE (NE , NE)	0.304	0.42	(0.07, 2.34)
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Negative					
Placebo	4/ 38 (10.5)	NE (11.5, NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 46 (4.3)	NE (NE , NE)	0.188	0.33	(0.06, 1.85)
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Positive					
Placebo	7/132 (5.3)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	4/120 (3.3)	NE (NE , NE)	0.580	0.70	(0.20, 2.48)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Both positive					
Placebo	7/132 (5.3)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	4/118 (3.4)	NE (NE , NE)	0.600	0.71	(0.20, 2.53)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Positive Negative					
Placebo	4/ 38 (10.5)	NE (11.5, NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 46 (4.3)	NE (NE , NE)	0.188	0.33	(0.06, 1.85)

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

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Number of metastatic sites (<3/>=3): < 3					
Placebo	7/113 (6.2)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	5/121 (4.1)	NE (NE , NE)	0.376	0.60	(0.19, 1.89)
Number of metastatic sites (<3/>=3): >= 3					
Placebo	4/ 59 (6.8)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 48 (2.1)	NE (NE , NE)	0.250	0.30	(0.03, 2.69)
Visceral disease (Yes/No): No					
Placebo	7/ 72 (9.7)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 76 (5.3)	NE (NE , NE)	0.243	0.49	(0.14, 1.67)
Visceral disease (Yes/No): Yes					
Placebo	4/100 (4.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 93 (2.2)	NE (NE , NE)	0.396	0.49	(0.09, 2.68)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E542K					
Placebo	0/ 29 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 20 (5.0)	NE (NE , NE)	0.212	137E6	(0.00,)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E545X					

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

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Placebo	4/ 43 (9.3)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 45 (2.2)	NE (NE , NE)	0.133	0.22	(0.02, 1.94)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): H1047X					
Placebo	5/ 81 (6.2)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 92 (2.2)	NE (NE , NE)	0.119	0.29	(0.06, 1.51)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 20					
Placebo	5/ 81 (6.2)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 92 (2.2)	NE (NE , NE)	0.119	0.29	(0.06, 1.51)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 9					
Placebo	4/ 77 (5.2)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/ 68 (4.4)	NE (NE , NE)	0.829	0.85	(0.19, 3.80)

(1) Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

(2) Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

(3) Hazard Ratio for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

(4) based on Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/eff/ger_t112_01i.sas@@/main/2 06MAY20:07:08

Final

Table 11.2-1.i
Stratified log-rank test and Cox regression model for time to definitive deterioration (modified),
defined as a ≥ 10 point increase in QLQ-C30 (symptoms) score in subgroup i
(Full Analysis Set, PIK3CA mutant cohort)
Diarrhea

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Absent					
Placebo	1/ 86 (1.2)	NE (NE , NE)	0.692	1.62	(0.15, 17.92)
Alpelisib 300mg	2/ 85 (2.4)	NE (NE , NE)			
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Present					
Placebo	0/ 86 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 84 (1.2)	NE (NE , NE)			
Presence of lung metastases (Yes/No): No					
Placebo	1/104 (1.0)	NE (NE , NE)	0.625	1.76	(0.18, 17.61)
Alpelisib 300mg	3/112 (2.7)	NE (NE , NE)			
Presence of lung metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	0/ 68 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 57 (0.0)	NE (NE , NE)			

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Presence of liver metastases (Yes/No): No					
Placebo	1/118 (0.8)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/120 (1.7)	NE (NE , NE)	0.688	1.63	(0.15, 18.04)
Presence of liver metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	0/ 54 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 49 (2.0)	NE (NE , NE)			
Bone lesions only (Yes/No): No					
Placebo	0/137 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/127 (0.8)	NE (NE , NE)			
Bone lesions only (Yes/No): Yes					
Placebo	1/ 35 (2.9)	NE (26.9, NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 42 (4.8)	NE (NE , NE)	0.724	1.54	(0.14, 16.96)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): No prior use					
Placebo	1/161 (0.6)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/160 (1.3)	NE (NE , NE)	0.692	1.62	(0.15, 17.92)

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

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): Prior use					
Placebo	0/ 11 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 9 (11.1)	NE (5.6, NE)			
PTEN loss of expression (Yes/No): No					
Placebo	1/157 (0.6)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/163 (1.8)	NE (NE , NE)	0.690	1.62	(0.15, 17.92)
PTEN loss of expression (Yes/No): Yes					
Placebo	0/ 14 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 6 (0.0)	NE (NE , NE)			
Age (<65 Years/>=65 Years): < 65 Years					
Placebo	1/ 89 (1.1)	NE (26.9, NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 95 (2.1)	NE (NE , NE)	0.782	0.68	(0.04, 10.86)
Age (<65 Years/>=65 Years): >= 65 Years					
Placebo	0/ 83 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 74 (1.4)	NE (NE , NE)	0.343	727E5	(0.00,)

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Age (<75 Years/>=75 Years): < 75 Years					
Placebo	1/146 (0.7)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/149 (1.3)	NE (NE , NE)	0.813	0.72	(0.04, 11.60)
Age (<75 Years/>=75 Years): >= 75 Years					
Placebo	0/ 26 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 20 (5.0)	NE (7.4, NE)	0.197	152E6	(0.00,)
Race (Asian/White/Other): Asian					
Placebo	1/ 40 (2.5)	NE (26.9, NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 34 (2.9)	NE (NE , NE)	0.719	1.66	(0.10, 26.84)
Race (Asian/White/Other): Black or African American					
Placebo	0/ 3 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 1 (0.0)	NE (NE , NE)			
Race (Asian/White/Other): Other					
Placebo	0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 17 (0.0)	NE (NE , NE)			
Race (Asian/White/Other): White					

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
			p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
			Median Time (95% CI) (months) (1)		
			Events/N (%)		
Placebo			0/109 (0.0)	NE (NE , NE)	
Alpelisib 300mg			2/117 (1.7)	NE (NE , NE)	
Region	(Europe/North America/Other): Asia	America/Asia/Latin			
Placebo			1/ 38 (2.6)	NE (26.9, NE)	
Alpelisib 300mg			1/ 32 (3.1)	0.719	1.66 (0.10, 26.84)
Region	(Europe/North America/Other): Europe	America/Asia/Latin			
Placebo			0/ 87 (0.0)	NE (NE , NE)	
Alpelisib 300mg			2/ 86 (2.3)	0.355	256E5 (0.00,)
Region	(Europe/North America/Other): Latin America	America/Asia/Latin			
Placebo			0/ 17 (0.0)	NE (NE , NE)	
Alpelisib 300mg			0/ 14 (0.0)	NE (NE , NE)	
Region	(Europe/North America/Other): North America	America/Asia/Latin			
Placebo			0/ 24 (0.0)	NE (NE , NE)	

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
			p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
			Median Time (95% CI) (months) (1)		
			Events/N (%)		
Alpelisib 300mg			0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	
Region	(Europe/North America/Other):	America/Asia/Latin Other			
	Placebo		0/ 6 (0.0)	NE (NE , NE)	
	Alpelisib 300mg		0/ 18 (0.0)	NE (NE , NE)	
ECOG performance status (0/1): 0					
	Placebo		1/113 (0.9)	NE (NE , NE)	
	Alpelisib 300mg		1/112 (0.9)	0.296	0.00 (0.00,)
ECOG performance status (0/1): 1					
	Placebo		0/ 58 (0.0)	NE (NE , NE)	
	Alpelisib 300mg		2/ 56 (3.6)	0.177	737E5 (0.00,)
Endocrine status	(Primary resistant/Sensitive):	Primary resistant/Secondary resistant)			
	Placebo		0/ 22 (0.0)	NE (NE , NE)	
	Alpelisib 300mg		0/ 23 (0.0)	NE (NE , NE)	

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
			p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Events/N (%)			Median Time (95% CI) (months) (1)		
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Secondary resistant					
Placebo		1/127 (0.8)	NE (26.9, NE)		
Alpelisib 300mg		2/119 (1.7)	NE (NE, NE)	0.822	0.73 (0.05, 11.72)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Sensitive					
Placebo		0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)		
Alpelisib 300mg		0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)		
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): First Line					
Placebo		1/ 89 (1.1)	NE (NE, NE)		
Alpelisib 300mg		2/ 88 (2.3)	NE (NE, NE)	0.932	0.89 (0.06, 14.24)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): Second Line					
Placebo		0/ 82 (0.0)	NE (NE, NE)		
Alpelisib 300mg		1/ 79 (1.3)	NE (NE, NE)	0.317	296E5 (0.00,)

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

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Adjuvant					
Placebo	1/ 84 (1.2)	NE (26.9, NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 78 (0.0)	NE (NE , NE)	0.197	0.00	(0.00,)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Neoadjuvant					
Placebo	0/ 22 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 24 (0.0)	NE (NE , NE)			
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): No Prior Use					
Placebo	0/ 65 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/ 67 (4.5)	NE (NE , NE)	0.165	287E5	(0.00,)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Resistant					
Placebo	1/ 70 (1.4)	NE (26.9, NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 68 (2.9)	NE (NE , NE)	0.965	0.94	(0.06, 15.04)

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
		Median Time (95% CI)		Hazard ratio (3)	95% CI
	Events/N (%)	(months) (1)	p-value		
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Sensitive					
Placebo	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)			
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)					
Placebo	0/ 23 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 24 (4.2)	NE (NE , NE)	0.378	64E6	(0.00,)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following metastatic treatment only)					

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

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Placebo	0/ 45 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 41 (0.0)	NE (NE , NE)			
Prior Tamoxifen use (Yes/No): No					
Placebo	1/110 (0.9)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/109 (0.9)	NE (NE , NE)	0.317	0.00	(0.00,)
Prior Tamoxifen use (Yes/No): Yes					
Placebo	0/ 62 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 60 (3.3)	NE (NE , NE)	0.213	658E5	(0.00,)
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Negative					
Placebo	0/ 38 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 46 (0.0)	NE (NE , NE)			
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Positive					
Placebo	1/132 (0.8)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/120 (2.5)	NE (NE , NE)	0.611	1.85	(0.17, 20.41)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Both positive					

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Placebo	1/132 (0.8)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/118 (2.5)	NE (NE , NE)	0.611	1.85	(0.17, 20.41)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Positive Negative					
Placebo	0/ 38 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 46 (0.0)	NE (NE , NE)			
Number of metastatic sites (<3/>=3): < 3					
Placebo	1/113 (0.9)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/121 (2.5)	NE (NE , NE)	0.717	1.55	(0.14, 17.18)
Number of metastatic sites (<3/>=3): >= 3					
Placebo	0/ 59 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 48 (0.0)	NE (NE , NE)			
Visceral disease (Yes/No): No					
Placebo	1/ 72 (1.4)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 76 (2.6)	NE (NE , NE)	0.723	1.54	(0.14, 17.06)
Visceral disease (Yes/No): Yes					

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

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Placebo	0/100 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 93 (1.1)	NE (NE , NE)			
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E542K					
Placebo	0/ 29 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 20 (10.0)	NE (NE , NE)	0.212	137E6	(0.00,)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E545X					
Placebo	0/ 43 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 45 (0.0)	NE (NE , NE)			
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): H1047X					
Placebo	0/ 81 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 92 (1.1)	NE (NE , NE)	0.410	212E5	(0.00,)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 20					
Placebo	0/ 81 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 92 (1.1)	NE (NE , NE)	0.410	212E5	(0.00,)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 9					
Placebo	0/ 77 (0.0)	NE (NE , NE)			

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Alpelisib 300mg	Events/N (%) 2/ 68 (2.9)	NE (NE , NE)	0.281	347E5 (0.00,)

(1) Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

(2) Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases. Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

(3) Hazard Ratio for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

(4) based on Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/eff/ger_t112_01i.sas@@/main/2 06MAY20:07:08

Final

4.7.4.4 Subgruppenanalysen zur Krankheitssymptomatik: BPI-SF – 2. Datenschnitt

Table 11.2-7.i
Stratified log-rank test and Cox regression model for time to definitive deterioration (modified),
defined as a ≥ 2 point increase in worst pain item of the BPI-SF score in subgroup i
(Full Analysis Set, PIK3CA mutant cohort)
Worst pain items

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Absent					
Placebo	13/ 86 (15.1)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	24/ 85 (28.2)	30.4 (25.1, NE)	0.329	1.40	(0.71, 2.76)
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Present					
Placebo	20/ 86 (23.3)	27.6 (27.6, NE)			
Alpelisib 300mg	19/ 84 (22.6)	NE (16.7, NE)	0.634	0.85	(0.45, 1.60)
Presence of lung metastases (Yes/No): No					
Placebo	18/104 (17.3)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	32/112 (28.6)	30.4 (24.7, NE)	0.473	1.24	(0.69, 2.21)
Presence of lung metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	15/ 68 (22.1)	27.7 (27.6, NE)			
Alpelisib 300mg	11/ 57 (19.3)	NE (18.4, NE)	0.911	0.96	(0.43, 2.14)

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Presence of liver metastases (Yes/No): No				
Placebo	23/118 (19.5)	NE (27.6, NE)		
Alpelisib 300mg	33/120 (27.5)	38.7 (25.1, NE)	0.571	1.17 (0.68, 1.99)
Presence of liver metastases (Yes/No): Yes				
Placebo	10/ 54 (18.5)	NE (11.0, NE)		
Alpelisib 300mg	10/ 49 (20.4)	NE (13.1, NE)	0.705	0.84 (0.35, 2.04)
Bone lesions only (Yes/No): No				
Placebo	26/137 (19.0)	27.7 (27.6, NE)		
Alpelisib 300mg	28/127 (22.0)	NE (18.5, NE)	0.982	1.00 (0.59, 1.71)
Bone lesions only (Yes/No): Yes				
Placebo	7/ 35 (20.0)	NE (19.4, NE)		
Alpelisib 300mg	15/ 42 (35.7)	28.6 (17.5, NE)	0.515	1.35 (0.55, 3.33)
PTEN loss of expression (Yes/No): No				
Placebo	31/157 (19.7)	NE (27.6, NE)		
Alpelisib 300mg	42/163 (25.8)	38.7 (24.7, NE)	0.710	1.09 (0.68, 1.73)
PTEN loss of expression (Yes/No): Yes				
Placebo	2/ 14 (14.3)	13.1 (2.9, 13.1)		
Alpelisib 300mg	1/ 6 (16.7)	NE (1.9, NE)	0.806	0.73 (0.06, 8.84)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Age (<65 Years/>=65 Years): < 65 Years				
Placebo	16/ 89 (18.0)	NE (19.4, NE)		
Alpelisib 300mg	27/ 95 (28.4)	28.6 (18.4, NE)	0.422	1.28 (0.68, 2.40)
Age (<65 Years/>=65 Years): >= 65 Years				
Placebo	17/ 83 (20.5)	27.7 (27.6, NE)		
Alpelisib 300mg	16/ 74 (21.6)	38.7 (17.5, NE)	0.624	0.84 (0.42, 1.69)
Age (<75 Years/>=75 Years): < 75 Years				
Placebo	26/146 (17.8)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	40/149 (26.8)	38.7 (24.7, NE)	0.468	1.20 (0.73, 1.97)
Age (<75 Years/>=75 Years): >= 75 Years				
Placebo	7/ 26 (26.9)	27.7 (13.1, NE)		
Alpelisib 300mg	3/ 20 (15.0)	16.7 (16.7, NE)	0.976	1.02 (0.22, 4.76)
Race (Asian/White/Other): Asian				
Placebo	11/ 40 (27.5)	27.6 (11.0, NE)		
Alpelisib 300mg	9/ 34 (26.5)	38.7 (8.3, 38.7)	0.747	0.87 (0.34, 2.21)
Race (Asian/White/Other): Black or African American				
Placebo	1/ 3 (33.3)	NE (1.8, NE)		
Alpelisib 300mg	0/ 1 (0.0)	NE (NE , NE)		

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

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Race (Asian/White/Other): Other					
Placebo	3/ 20 (15.0)	NE (13.1, NE)			
Alpelisib 300mg	3/ 17 (17.6)	30.4 (18.4, NE)	0.688	1.45	(0.24, 8.85)
Race (Asian/White/Other): White					
Placebo	18/109 (16.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	31/117 (26.5)	28.6 (17.5, NE)	0.389	1.29	(0.72, 2.32)
Region (Europe/North America/Other): Asia					
Placebo	11/ 38 (28.9)	27.6 (11.0, NE)			
Alpelisib 300mg	7/ 32 (21.9)	38.7 (NE , NE)	0.402	0.65	(0.24, 1.81)
Region (Europe/North America/Other): Europe					
Placebo	12/ 87 (13.8)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	22/ 86 (25.6)	30.4 (16.7, NE)	0.143	1.71	(0.83, 3.55)
Region (Europe/North America/Other): Latin America					
Placebo	2/ 17 (11.8)	NE (13.1, NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 14 (7.1)	NE (24.7, NE)	0.757	0.68	(0.06, 7.70)

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

			Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Region	(Europe/North America/Other): North America	America/Asia/Latin				
	Placebo		7/ 24 (29.2)	NE (1.9, NE)		
	Alpelisib 300mg		5/ 19 (26.3)	18.5 (7.1, NE)	0.378	0.56 (0.16, 2.00)
Region	(Europe/North America/Other): Other	America/Asia/Latin				
	Placebo		1/ 6 (16.7)	NE (1.9, NE)		
	Alpelisib 300mg		8/ 18 (44.4)	13.1 (1.9, NE)	0.433	2.29 (0.27, 19.11)
ECOG performance status (0/1): 0						
	Placebo		17/113 (15.0)	NE (27.7, NE)		
	Alpelisib 300mg		30/112 (26.8)	30.4 (24.7, NE)	0.192	1.46 (0.80, 2.65)
ECOG performance status (0/1): 1						
	Placebo		16/ 58 (27.6)	14.8 (9.2, NE)		
	Alpelisib 300mg		13/ 56 (23.2)	38.7 (15.4, 38.7)	0.278	0.65 (0.29, 1.45)
Endocrine status (Primary resistant/Sensitive): Primary resistant		(Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive)				
	Placebo		1/ 22 (4.5)	NE (3.5, NE)		
	Alpelisib 300mg		5/ 23 (21.7)	NE (3.7, NE)	0.444	2.30 (0.26, 20.59)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Secondary resistant				
Placebo	29/127 (22.8)	NE (19.4, NE)		
Alpelisib 300mg	31/119 (26.1)	28.6 (18.5, NE)	0.772	0.92 (0.55, 1.54)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Sensitive				
Placebo	2/ 19 (10.5)	NE (27.7, NE)		
Alpelisib 300mg	3/ 20 (15.0)	38.7 (17.5, 38.7)	1.000	1.00 (0.14, 7.37)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): First Line				
Placebo	16/ 89 (18.0)	NE (27.7, NE)		
Alpelisib 300mg	19/ 88 (21.6)	38.7 (25.1, NE)	0.939	0.98 (0.50, 1.90)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): Second Line				
Placebo	17/ 82 (20.7)	27.6 (27.6, NE)		
Alpelisib 300mg	24/ 79 (30.4)	28.6 (9.7, NE)	0.490	1.24 (0.66, 2.34)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Adjuvant				
Placebo	18/ 84 (21.4)	NE (19.4, NE)		
Alpelisib 300mg	23/ 78 (29.5)	38.7 (17.5, NE)	0.900	1.04 (0.55, 1.96)

Alpelisib (Piqray®)

Seite 388 von 2085

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Neoadjuvant					
Placebo	1/ 22 (4.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 24 (16.7)	NE (27.6, NE)	0.539	1.98 (0.22, 18.00)	
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): No Prior Use					
Placebo	14/ 65 (21.5)	NE (14.8, NE)			
Alpelisib 300mg	16/ 67 (23.9)	28.6 (18.5, NE)	0.486	1.31 (0.62, 2.76)	
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Resistant					
Placebo	14/ 70 (20.0)	NE (11.2, NE)			
Alpelisib 300mg	16/ 68 (23.5)	NE (16.7, NE)	0.862	0.94 (0.46, 1.93)	
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Sensitive					
Placebo	2/ 19 (10.5)	NE (27.7, NE)			
Alpelisib 300mg	3/ 20 (15.0)	38.7 (17.5, 38.7)	1.000	1.00 (0.14, 7.37)	

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
		Median Time (95% CI)	--	--	
	Events/N (%)	(months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)					
Placebo	8/ 23 (34.8)	27.6 (3.7, 27.6)			
Alpelisib 300mg	8/ 24 (33.3)	9.2 (7.4, NE)	0.701	1.24	(0.42, 3.66)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following metastatic treatment only)					
Placebo	7/ 45 (15.6)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	12/ 41 (29.3)	30.4 (9.7, NE)	0.367	1.56	(0.59, 4.13)
Prior Tamoxifen use (Yes/No): No					
Placebo	19/110 (17.3)	NE (27.7, NE)			
Alpelisib 300mg	27/109 (24.8)	30.4 (18.5, NE)	0.411	1.29	(0.71, 2.34)
Prior Tamoxifen use (Yes/No): Yes					
Placebo	14/ 62 (22.6)	27.6 (14.8, NE)			
Alpelisib 300mg	16/ 60 (26.7)	NE (18.4, NE)	0.488	0.78	(0.37, 1.61)

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
		Median Time (95% CI)	--	--	--
	Events/N (%)	(months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Negative					
Placebo	10/ 38 (26.3)	27.6 (9.2, NE)			
Alpelisib 300mg	15/ 46 (32.6)	27.6 (12.9, NE)	0.457	1.41	(0.59, 3.37)
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Positive					
Placebo	23/132 (17.4)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	27/120 (22.5)	38.7 (24.7, NE)	0.728	1.10	(0.63, 1.95)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Both positive					
Placebo	23/132 (17.4)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	25/118 (21.2)	38.7 (28.6, NE)	0.917	1.03	(0.58, 1.84)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Positive Negative					
Placebo	10/ 38 (26.3)	27.6 (9.2, NE)			
Alpelisib 300mg	15/ 46 (32.6)	27.6 (12.9, NE)	0.457	1.41	(0.59, 3.37)
Number of metastatic sites (<3/>=3): < 3					
Placebo	20/113 (17.7)	NE (27.7, NE)			
Alpelisib 300mg	31/121 (25.6)	38.7 (25.1, NE)	0.615	1.16	(0.66, 2.04)
Number of metastatic sites (<3/>=3): >= 3					

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	13/ 59 (22.0)	27.6 (9.2, NE)			
Alpelisib 300mg	12/ 48 (25.0)	NE (7.4, NE)	0.999	1.00 (0.45, 2.24)	
Visceral disease (Yes/No): No					
Placebo	12/ 72 (16.7)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	21/ 76 (27.6)	38.7 (25.1, NE)	0.541	1.25 (0.61, 2.55)	
Visceral disease (Yes/No): Yes					
Placebo	21/100 (21.0)	27.7 (27.6, NE)			
Alpelisib 300mg	22/ 93 (23.7)	NE (16.7, NE)	1.000	0.99 (0.54, 1.81)	
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E542K					
Placebo	4/ 29 (13.8)	27.7 (27.7, NE)			
Alpelisib 300mg	5/ 20 (25.0)	27.6 (9.2, NE)	0.310	1.97 (0.52, 7.51)	
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E545X					
Placebo	10/ 43 (23.3)	27.6 (14.8, NE)			
Alpelisib 300mg	7/ 45 (15.6)	NE (28.6, NE)	0.218	0.54 (0.20, 1.45)	
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): H1047X					
Placebo	16/ 81 (19.8)	NE (19.4, NE)			
Alpelisib 300mg	30/ 92 (32.6)	24.7 (15.4, NE)	0.205	1.47 (0.80, 2.72)	

PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 20

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	16/ 81 (19.8)	NE (19.4, NE)			
Alpelisib 300mg	30/ 92 (32.6)	24.7 (15.4, NE)	0.205	1.47	(0.80, 2.72)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 9					
Placebo	15/ 77 (19.5)	27.7 (27.6, NE)			
Alpelisib 300mg	12/ 68 (17.6)	NE (27.6, NE)	0.538	0.78	(0.36, 1.70)

(1) Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

(2) Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

(3) Hazard Ratio for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

(4) based on Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/eff/ger_t112_01i.sas@@/main/2 06MAY20:07:11

Final

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

Table 11.2-8.i
Stratified log-rank test and Cox regression model for time to definitive deterioration (modified),
defined as a ≥ 2 point increase in pain severity item of the BPI-SF score in subgroup i
(Full Analysis Set, PIK3CA mutant cohort)
Pain Severity Index

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Absent					
Placebo	15/ 86 (17.4)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	30/ 85 (35.3)	24.9 (13.0, NE)	0.153	1.57	(0.84, 2.93)
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Present					
Placebo	31/ 86 (36.0)	13.2 (3.8, NE)			
Alpelisib 300mg	27/ 84 (32.1)	30.4 (9.3, NE)	0.229	0.73	(0.43, 1.22)
Presence of lung metastases (Yes/No): No					
Placebo	24/104 (23.1)	NE (14.8, NE)			
Alpelisib 300mg	43/112 (38.4)	19.8 (12.9, NE)	0.341	1.28	(0.77, 2.11)
Presence of lung metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	22/ 68 (32.4)	19.4 (9.2, NE)			
Alpelisib 300mg	14/ 57 (24.6)	NE (16.7, NE)	0.355	0.73	(0.37, 1.44)
Presence of liver metastases (Yes/No): No					
Placebo	26/118 (22.0)	NE (19.4, NE)			

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Alpelisib 300mg	Events/N (%)	28.6 (16.2, NE)	0.337	1.28 (0.78, 2.10)
Presence of liver metastases (Yes/No): Yes				
Placebo	20/ 54 (37.0)	9.2 (2.9, 25.3)		
Alpelisib 300mg	17/ 49 (34.7)	18.4 (4.8, NE)	0.133	0.60 (0.31, 1.17)
Bone lesions only (Yes/No): No				
Placebo	40/137 (29.2)	19.4 (11.2, NE)		
Alpelisib 300mg	39/127 (30.7)	30.4 (16.2, NE)	0.431	0.83 (0.53, 1.30)
Bone lesions only (Yes/No): Yes				
Placebo	6/ 35 (17.1)	NE (14.8, NE)		
Alpelisib 300mg	18/ 42 (42.9)	16.6 (11.1, NE)	0.126	2.04 (0.80, 5.19)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): No prior use				
Placebo	43/161 (26.7)	NE (14.8, NE)		
Alpelisib 300mg	54/160 (33.8)	24.9 (16.2, NE)	0.830	1.05 (0.70, 1.56)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): Prior use				
Placebo	3/ 11 (27.3)	3.7 (1.9, NE)		
Alpelisib 300mg	3/ 9 (33.3)	12.9 (1.9, NE)	0.378	0.44 (0.07, 2.79)
PTEN loss of expression (Yes/No): No				

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	44/157 (28.0)	NE (13.2, NE)			
Alpelisib 300mg	55/163 (33.7)	24.9 (15.4, NE)	0.955	0.98 (0.66, 1.47)	
PTEN loss of expression (Yes/No): Yes					
Placebo	2/ 14 (14.3)	13.1 (2.9, 13.1)			
Alpelisib 300mg	2/ 6 (33.3)	NE (5.6, NE)	0.645	0.55 (0.04, 7.14)	
Age (<65 Years/>=65 Years): < 65 Years					
Placebo	25/ 89 (28.1)	25.3 (10.2, NE)			
Alpelisib 300mg	33/ 95 (34.7)	19.8 (13.1, NE)	0.936	1.01 (0.60, 1.72)	
Age (<65 Years/>=65 Years): >= 65 Years					
Placebo	21/ 83 (25.3)	NE (13.1, NE)			
Alpelisib 300mg	24/ 74 (32.4)	24.9 (12.9, NE)	0.827	0.94 (0.51, 1.71)	
Age (<75 Years/>=75 Years): < 75 Years					
Placebo	40/146 (27.4)	NE (13.2, NE)			
Alpelisib 300mg	52/149 (34.9)	24.9 (13.1, NE)	0.980	0.99 (0.65, 1.50)	
Age (<75 Years/>=75 Years): >= 75 Years					
Placebo	6/ 26 (23.1)	NE (9.2, NE)			
Alpelisib 300mg	5/ 20 (25.0)	16.7 (9.3, NE)	0.923	1.06 (0.30, 3.72)	

Race (Asian/White/Other): Asian

Alpelisib (Piqray®)

Seite 396 von 2085

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Placebo	12/ 40 (30.0)	NE (9.2, NE)		
Alpelisib 300mg	9/ 34 (26.5)	38.7 (12.9, 38.7)	0.453	0.70 (0.27, 1.81)
Race (Asian/White/Other): Black or African American				
Placebo	1/ 3 (33.3)	NE (1.8, NE)		
Alpelisib 300mg	1/ 1 (100.0)	5.4 (NE , NE)		
Race (Asian/White/Other): Other				
Placebo	6/ 20 (30.0)	25.3 (3.7, NE)		
Alpelisib 300mg	6/ 17 (35.3)	18.4 (5.6, NE)	0.889	1.09 (0.32, 3.68)
Race (Asian/White/Other): White				
Placebo	27/109 (24.8)	NE (14.8, NE)		
Alpelisib 300mg	41/117 (35.0)	19.8 (12.9, NE)	0.690	1.10 (0.67, 1.80)
Region (Europe/North America/Other): Asia				
Placebo	12/ 38 (31.6)	NE (9.2, NE)		
Alpelisib 300mg	7/ 32 (21.9)	38.7 (12.9, 38.7)	0.190	0.50 (0.17, 1.44)
Region (Europe/North America/Other): Europe				
Placebo	20/ 87 (23.0)	NE (14.8, NE)		
Alpelisib 300mg	28/ 86 (32.6)	24.9 (15.4, NE)	0.502	1.22 (0.68, 2.18)

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

			Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Region	(Europe/North America/Other): Latin America	America/Asia/Latin					
	Placebo		4/ 17 (23.5)	NE (13.1, NE)			
	Alpelisib 300mg		5/ 14 (35.7)	16.6 (5.6, NE)	0.476	1.62	(0.43, 6.12)
Region	(Europe/North America/Other): North America	America/Asia/Latin					
	Placebo		8/ 24 (33.3)	NE (1.9, NE)			
	Alpelisib 300mg		7/ 19 (36.8)	18.5 (7.1, NE)	0.447	0.64	(0.21, 1.95)
Region	(Europe/North America/Other): Other	America/Asia/Latin					
	Placebo		2/ 6 (33.3)	NE (1.9, NE)			
	Alpelisib 300mg		10/ 18 (55.6)	8.1 (1.9, NE)	0.887	1.12	(0.23, 5.59)
Endocrine status	(Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Primary resistant						
	Placebo		4/ 22 (18.2)	19.4 (3.5, NE)			
	Alpelisib 300mg		8/ 23 (34.8)	8.1 (3.7, NE)	0.956	0.96	(0.27, 3.48)
Endocrine status	(Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Secondary resistant						
	Placebo		40/127 (31.5)	14.8 (10.2, NE)			

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Alpelisib 300mg	41/119 (34.5)	19.8 (13.1, NE)	0.586	0.88 (0.57, 1.37)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Sensitive				
Placebo	2/ 19 (10.5)	NE (25.3, NE)		
Alpelisib 300mg	6/ 20 (30.0)	38.7 (11.1, 38.7)	0.251	2.60 (0.48, 14.05)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): First Line				
Placebo	24/ 89 (27.0)	NE (13.1, NE)		
Alpelisib 300mg	25/ 88 (28.4)	38.7 (16.2, NE)	0.733	0.91 (0.52, 1.59)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): Second Line				
Placebo	22/ 82 (26.8)	NE (10.2, NE)		
Alpelisib 300mg	30/ 79 (38.0)	18.5 (11.1, NE)	0.898	1.03 (0.58, 1.82)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Adjuvant				
Placebo	20/ 84 (23.8)	NE (13.2, NE)		
Alpelisib 300mg	30/ 78 (38.5)	24.9 (13.0, NE)	0.562	1.19 (0.67, 2.12)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Neoadjuvant				

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	5/ 22 (22.7)	NE (1.9, NE)			
Alpelisib 300mg	5/ 24 (20.8)	NE (3.8, NE)	0.610	0.71	(0.20, 2.51)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): No Prior Use					
Placebo	21/ 65 (32.3)	19.4 (9.2, NE)			
Alpelisib 300mg	22/ 67 (32.8)	18.5 (11.1, NE)	0.898	1.04	(0.56, 1.92)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Resistant					
Placebo	22/ 70 (31.4)	14.8 (7.4, NE)			
Alpelisib 300mg	19/ 68 (27.9)	NE (15.4, NE)	0.319	0.73	(0.39, 1.36)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Sensitive					
Placebo	2/ 19 (10.5)	NE (25.3, NE)			
Alpelisib 300mg	6/ 20 (30.0)	38.7 (11.1, 38.7)	0.251	2.60	(0.48, 14.05)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)				
Placebo	7/ 23 (30.4)	14.8 (9.2, NE)		
Alpelisib 300mg	8/ 24 (33.3)	13.0 (8.1, NE)	0.941	1.05 (0.33, 3.33)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following metastatic treatment only)				
Placebo	12/ 45 (26.7)	NE (3.8, NE)		
Alpelisib 300mg	14/ 41 (34.1)	24.9 (11.1, NE)	0.921	0.96 (0.43, 2.15)
Prior Tamoxifen use (Yes/No): No				
Placebo	28/110 (25.5)	NE (13.2, NE)		
Alpelisib 300mg	35/109 (32.1)	24.9 (15.4, NE)	0.681	1.12 (0.67, 1.86)
Prior Tamoxifen use (Yes/No): Yes				
Placebo	18/ 62 (29.0)	14.8 (9.2, NE)		
Alpelisib 300mg	22/ 60 (36.7)	19.8 (12.9, NE)	0.359	0.73 (0.39, 1.40)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Negative				
Placebo	14/ 38 (36.8)	11.2 (9.2, NE)		
Alpelisib 300mg	20/ 46 (43.5)	12.9 (8.1, NE)	0.554	1.27 (0.61, 2.64)
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Positive				
Placebo	32/132 (24.2)	NE (14.8, NE)		
Alpelisib 300mg	36/120 (30.0)	30.4 (16.7, NE)	0.798	0.94 (0.58, 1.52)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Both positive				
Placebo	32/132 (24.2)	NE (14.8, NE)		
Alpelisib 300mg	34/118 (28.8)	38.7 (18.4, NE)	0.659	0.89 (0.55, 1.46)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Positive Negative				
Placebo	14/ 38 (36.8)	11.2 (9.2, NE)		
Alpelisib 300mg	20/ 46 (43.5)	12.9 (8.1, NE)	0.554	1.27 (0.61, 2.64)
Number of metastatic sites (<3/>=3): < 3				
Placebo	26/113 (23.0)	NE (14.8, NE)		
Alpelisib 300mg	43/121 (35.5)	24.9 (15.4, NE)	0.405	1.23 (0.75, 2.01)
Number of metastatic sites (<3/>=3): >= 3				
Placebo	20/ 59 (33.9)	9.2 (3.7, NE)		

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Alpelisib 300mg	Events/N (%)	NE (4.8, NE)	0.285	0.69 (0.34, 1.38)
Visceral disease (Yes/No): No				
Placebo	13/ 72 (18.1)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	26/ 76 (34.2)	28.6 (15.4, NE)	0.263	1.47 (0.75, 2.87)
Visceral disease (Yes/No): Yes				
Placebo	33/100 (33.0)	13.2 (5.7, NE)		
Alpelisib 300mg	31/ 93 (33.3)	18.5 (9.3, NE)	0.501	0.84 (0.51, 1.38)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E542K				
Placebo	11/ 29 (37.9)	25.3 (3.5, NE)		
Alpelisib 300mg	6/ 20 (30.0)	NE (1.8, NE)	0.985	1.00 (0.37, 2.75)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E545X				
Placebo	12/ 43 (27.9)	NE (9.2, NE)		
Alpelisib 300mg	14/ 45 (31.1)	28.6 (13.0, NE)	0.495	0.75 (0.34, 1.69)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): H1047X				
Placebo	21/ 81 (25.9)	NE (13.1, NE)		
Alpelisib 300mg	36/ 92 (39.1)	16.2 (11.1, NE)	0.353	1.28 (0.74, 2.22)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 20				
Placebo	21/ 81 (25.9)	NE (13.1, NE)		

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Alpelisib 300mg	Events/N (%) 36/ 92 (39.1)	16.2 (11.1, NE)	0.353	1.28 (0.74, 2.22)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 9				
Placebo	24/ 77 (31.2)	25.3 (5.7, NE)		
Alpelisib 300mg	20/ 68 (29.4)	30.4 (18.5, NE)	0.325	0.73 (0.40, 1.36)

(1) Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

(2) Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

(3) Hazard Ratio for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

(4) based on Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/eff/ger_t112_01i.sas@@/main/2 06MAY20:07:11

Final

Table 11.2-9.i
Stratified log-rank test and Cox regression model for time to definitive deterioration (modified),
defined as a ≥ 2 point increase in pain interference item of the BPI-SF score in subgroup i
(Full Analysis Set, PIK3CA mutant cohort)
Pain Interference Index

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Absent					
Placebo	17/ 86 (19.8)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	24/ 85 (28.2)	41.5 (19.8, 41.5)	0.745	1.11	(0.60, 2.07)
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Present					
Placebo	26/ 86 (30.2)	NE (6.5, NE)			
Alpelisib 300mg	22/ 84 (26.2)	NE (9.3, NE)	0.346	0.76	(0.43, 1.34)
Presence of lung metastases (Yes/No): No					
Placebo	23/104 (22.1)	NE (19.3, NE)			
Alpelisib 300mg	30/112 (26.8)	41.5 (24.7, 41.5)	0.890	0.96	(0.56, 1.66)
Presence of lung metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	20/ 68 (29.4)	NE (9.2, NE)			
Alpelisib 300mg	16/ 57 (28.1)	NE (9.3, NE)	0.832	0.93	(0.48, 1.83)
Presence of liver metastases (Yes/No): No					
Placebo	25/118 (21.2)	NE (NE , NE)			

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Alpelisib 300mg	Events/N (%)	41.5 (24.7, 41.5)	0.721	1.10 (0.65, 1.85)
Presence of liver metastases (Yes/No): Yes				
Placebo	18/ 54 (33.3)	13.8 (2.1, NE)		
Alpelisib 300mg	13/ 49 (26.5)	NE (5.6, NE)	0.163	0.61 (0.30, 1.25)
Bone lesions only (Yes/No): No				
Placebo	36/137 (26.3)	NE (13.8, NE)		
Alpelisib 300mg	37/127 (29.1)	41.5 (12.9, 41.5)	0.689	0.91 (0.57, 1.44)
Bone lesions only (Yes/No): Yes				
Placebo	7/ 35 (20.0)	NE (9.2, NE)		
Alpelisib 300mg	9/ 42 (21.4)	NE (19.4, NE)	0.743	0.85 (0.31, 2.28)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): No prior use				
Placebo	40/161 (24.8)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	45/160 (28.1)	41.5 (19.8, 41.5)	0.854	0.96 (0.63, 1.48)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): Prior use				
Placebo	3/ 11 (27.3)	3.7 (1.9, NE)		
Alpelisib 300mg	1/ 9 (11.1)	NE (2.0, NE)	0.147	0.21 (0.02, 2.04)
PTEN loss of expression (Yes/No): No				

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	39/157 (24.8)	NE (19.3, NE)			
Alpelisib 300mg	44/163 (27.0)	41.5 (24.7, 41.5)	0.763	0.93 (0.61, 1.44)	
PTEN loss of expression (Yes/No): Yes					
Placebo	4/ 14 (28.6)	6.5 (1.8, NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 6 (33.3)	NE (7.8, NE)	0.572	0.52 (0.05, 5.21)	
Age (<65 Years/>=65 Years): < 65 Years					
Placebo	24/ 89 (27.0)	NE (11.2, NE)			
Alpelisib 300mg	25/ 95 (26.3)	NE (19.8, NE)	0.418	0.79 (0.44, 1.39)	
Age (<65 Years/>=65 Years): >= 65 Years					
Placebo	19/ 83 (22.9)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	21/ 74 (28.4)	41.5 (11.1, 41.5)	0.972	1.02 (0.54, 1.91)	
Age (<75 Years/>=75 Years): < 75 Years					
Placebo	39/146 (26.7)	NE (13.8, NE)			
Alpelisib 300mg	42/149 (28.2)	41.5 (19.8, 41.5)	0.464	0.85 (0.55, 1.31)	
Age (<75 Years/>=75 Years): >= 75 Years					
Placebo	4/ 26 (15.4)	NE (9.2, NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 20 (20.0)	NE (7.5, NE)	0.840	1.14 (0.28, 4.60)	

Race (Asian/White/Other): Asian

Alpelisib (Piqray®)

Seite 407 von 2085

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	10/ 40 (25.0)	NE (9.2, NE)			
Alpelisib 300mg	6/ 34 (17.6)	NE (NE , NE)	0.703	0.82 (0.29, 2.32)	
Race (Asian/White/Other): Black or African American					
Placebo	1/ 3 (33.3)	NE (3.6, NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 1 (0.0)	NE (NE , NE)			
Race (Asian/White/Other): Other					
Placebo	6/ 20 (30.0)	NE (3.7, NE)			
Alpelisib 300mg	7/ 17 (41.2)	18.4 (7.8, NE)	0.754	1.21 (0.37, 3.91)	
Race (Asian/White/Other): White					
Placebo	26/109 (23.9)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	33/117 (28.2)	41.5 (19.8, 41.5)	0.763	0.92 (0.55, 1.55)	
Region (Europe/North America/Other): Asia					
Placebo	10/ 38 (26.3)	NE (9.2, NE)			
Alpelisib 300mg	5/ 32 (15.6)	NE (NE , NE)	0.490	0.68 (0.23, 2.05)	
Region (Europe/North America/Other): Europe					
Placebo	20/ 87 (23.0)	NE (19.3, NE)			
Alpelisib 300mg	23/ 86 (26.7)	NE (12.9, NE)	0.854	0.94 (0.52, 1.72)	

Alpelisib (Piqray®)

Seite 408 von 2085

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

			Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Region	(Europe/North America/Other): Latin America	America/Asia/Latin					
	Placebo		4/ 17 (23.5)	NE (1.9, NE)			
	Alpelisib 300mg		7/ 14 (50.0)	9.3 (3.7, NE)	0.321	1.81	(0.52, 6.26)
Region	(Europe/North America/Other): North America	America/Asia/Latin					
	Placebo		8/ 24 (33.3)	NE (1.9, NE)			
	Alpelisib 300mg		5/ 19 (26.3)	28.6 (7.1, 41.5)	0.164	0.39	(0.10, 1.52)
Region	(Europe/North America/Other): Other	America/Asia/Latin					
	Placebo		1/ 6 (16.7)	NE (1.9, NE)			
	Alpelisib 300mg		6/ 18 (33.3)	NE (1.9, NE)	0.578	1.90	(0.21, 17.12)
Endocrine status	(Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Primary resistant						
	Placebo		4/ 22 (18.2)	NE (1.9, NE)			
	Alpelisib 300mg		8/ 23 (34.8)	9.2 (3.7, NE)	0.973	1.02	(0.29, 3.55)
Endocrine status	(Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Secondary resistant						
	Placebo		37/127 (29.1)	NE (9.3, NE)			

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Alpelisib 300mg	34/119 (28.6)	28.6 (18.4, 41.5)	0.449	0.83 (0.52, 1.33)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Sensitive				
Placebo	2/ 19 (10.5)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	3/ 20 (15.0)	NE (12.9, NE)	0.810	1.25 (0.21, 7.49)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): First Line				
Placebo	20/ 89 (22.5)	NE (19.3, NE)		
Alpelisib 300mg	19/ 88 (21.6)	NE (19.8, NE)	0.569	0.83 (0.44, 1.56)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): Second Line				
Placebo	23/ 82 (28.0)	NE (9.2, NE)		
Alpelisib 300mg	27/ 79 (34.2)	24.7 (9.3, 41.5)	0.942	0.98 (0.56, 1.73)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Adjuvant				
Placebo	22/ 84 (26.2)	NE (11.2, NE)		
Alpelisib 300mg	22/ 78 (28.2)	41.5 (19.4, 41.5)	0.534	0.83 (0.45, 1.51)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Neoadjuvant				

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

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Placebo	5/ 22 (22.7)	NE (2.0, NE)			
Alpelisib 300mg	5/ 24 (20.8)	NE (7.4, NE)	0.287	0.51	(0.14, 1.81)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): No Prior Use					
Placebo	16/ 65 (24.6)	NE (13.8, NE)			
Alpelisib 300mg	19/ 67 (28.4)	28.6 (12.9, NE)	0.472	1.29	(0.66, 2.55)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Resistant					
Placebo	18/ 70 (25.7)	NE (11.2, NE)			
Alpelisib 300mg	16/ 68 (23.5)	NE (11.1, NE)	0.426	0.76	(0.39, 1.49)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Sensitive					
Placebo	2/ 19 (10.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/ 20 (15.0)	NE (12.9, NE)	0.810	1.25	(0.21, 7.49)

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
	Events/N (%)				
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)					
Placebo	7/ 23 (30.4)	NE (5.6, NE)			
Alpelisib 300mg	5/ 24 (20.8)	41.5 (9.3, 41.5)	0.463	0.61	(0.16, 2.30)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following metastatic treatment only)					
Placebo	13/ 45 (28.9)	NE (3.7, NE)			
Alpelisib 300mg	17/ 41 (41.5)	19.4 (3.7, NE)	0.543	1.28	(0.61, 2.66)
Prior Tamoxifen use (Yes/No): No					
Placebo	31/110 (28.2)	NE (11.2, NE)			
Alpelisib 300mg	32/109 (29.4)	NE (11.1, NE)	0.894	0.97	(0.59, 1.60)
Prior Tamoxifen use (Yes/No): Yes					
Placebo	12/ 62 (19.4)	NE (9.2, NE)			
Alpelisib 300mg	14/ 60 (23.3)	41.5 (19.8, 41.5)	0.467	0.75	(0.34, 1.64)

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Negative	Events/N (%)			
Placebo	13/ 38 (34.2)	11.2 (7.4, NE)		
Alpelisib 300mg	15/ 46 (32.6)	19.8 (9.2, NE)	0.948	0.98 (0.45, 2.14)
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Positive				
Placebo	30/132 (22.7)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	30/120 (25.0)	41.5 (24.7, 41.5)	0.682	0.90 (0.54, 1.50)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Both positive				
Placebo	30/132 (22.7)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	30/118 (25.4)	41.5 (24.7, 41.5)	0.760	0.92 (0.56, 1.54)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Positive Negative				
Placebo	13/ 38 (34.2)	11.2 (7.4, NE)		
Alpelisib 300mg	15/ 46 (32.6)	19.8 (9.2, NE)	0.948	0.98 (0.45, 2.14)
Number of metastatic sites (<3/>=3): < 3				
Placebo	24/113 (21.2)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	30/121 (24.8)	41.5 (24.7, 41.5)	0.940	0.98 (0.57, 1.68)
Number of metastatic sites (<3/>=3): >= 3				
Placebo	19/ 59 (32.2)	9.2 (3.7, NE)		

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Alpelisib 300mg	Events/N (%)	18.4 (4.7, NE)	0.712	0.89 (0.45, 1.75)	
Visceral disease (Yes/No): No					
Placebo	14/ 72 (19.4)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	18/ 76 (23.7)	41.5 (24.7, 41.5)	0.892	0.96 (0.47, 1.92)	
Visceral disease (Yes/No): Yes					
Placebo	29/100 (29.0)	NE (9.2, NE)			
Alpelisib 300mg	28/ 93 (30.1)	NE (9.2, NE)	0.754	0.92 (0.54, 1.54)	
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E542K					
Placebo	8/ 29 (27.6)	NE (3.7, NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 20 (20.0)	NE (7.4, NE)	0.654	0.76 (0.23, 2.57)	
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E545X					
Placebo	13/ 43 (30.2)	19.3 (9.2, NE)			
Alpelisib 300mg	13/ 45 (28.9)	NE (9.3, NE)	0.656	0.84 (0.39, 1.83)	
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): H1047X					
Placebo	19/ 81 (23.5)	NE (13.8, NE)			
Alpelisib 300mg	27/ 92 (29.3)	41.5 (12.9, 41.5)	0.795	1.07 (0.59, 1.94)	
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 20					
Placebo	19/ 81 (23.5)	NE (13.8, NE)			

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Alpelisib 300mg	Events/N (%) 27/ 92 (29.3)	41.5 (12.9, 41.5)	0.795	1.07 (0.59, 1.94)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 9				
Placebo	22/ 77 (28.6)	NE (9.2, NE)	0.434	0.78 (0.41, 1.47)
Alpelisib 300mg	17/ 68 (25.0)	NE (19.8, NE)		

(1) Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

(2) Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

(3) Hazard Ratio for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

(4) based on Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/eff/ger_t112_01i.sas@@/main/2 06MAY20:07:11

Final

4.7.4.5 Subgruppenanalysen zum Gesundheitszustand: EQ-5D VAS – 2. Datenschnitt

Table 11.2-13i
Stratified log-rank test and Cox regression model for time to definitive deterioration (modified),
defined as a ≥ 7 point decrease in VAS score in subgroup i
(Full Analysis Set)
VAS

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Absent					
Placebo	25/ 86 (29.1)	25.6 (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	34/ 85 (40.0)	33.1 (11.1, 36.0)	0.861	1.05	(0.62, 1.78)
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Present					
Placebo	33/ 86 (38.4)	14.7 (7.5, 22.1)			
Alpelisib 300mg	30/ 84 (35.7)	30.4 (9.3, NE)	0.447	0.84	(0.51, 1.38)
Presence of lung metastases (Yes/No): No					
Placebo	34/104 (32.7)	22.1 (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	49/112 (43.8)	17.3 (9.5, 35.9)	0.714	1.09	(0.70, 1.70)

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
	Events/N (%)			
Presence of lung metastases (Yes/No): Yes				
Placebo	24/ 68 (35.3)	15.0 (9.3, 24.9)		
Alpelisib 300mg	15/ 57 (26.3)	35.9 (30.4, NE)	0.176	0.64 (0.33, 1.24)
Presence of liver metastases (Yes/No): No				
Placebo	39/118 (33.1)	22.1 (14.8, NE)		
Alpelisib 300mg	43/120 (35.8)	33.1 (24.9, 36.0)	0.547	0.88 (0.57, 1.36)
Presence of liver metastases (Yes/No): Yes				
Placebo	19/ 54 (35.2)	11.1 (3.7, 15.2)		
Alpelisib 300mg	21/ 49 (42.9)	6.5 (2.1, NE)	0.861	1.07 (0.57, 1.99)
Bone lesions only (Yes/No): No				
Placebo	49/137 (35.8)	14.8 (9.3, 22.3)		
Alpelisib 300mg	48/127 (37.8)	30.4 (10.2, 35.9)	0.514	0.88 (0.59, 1.32)
Bone lesions only (Yes/No): Yes				
Placebo	9/ 35 (25.7)	27.0 (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	16/ 42 (38.1)	33.1 (15.4, NE)	0.658	1.22 (0.53, 2.80)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): No prior use				
Placebo	54/161 (33.5)	18.4 (13.8, 25.6)		

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Alpelisib 300mg	60/160 (37.5)	30.4 (14.8, 35.9)	0.769	0.95 (0.66, 1.38)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): Prior use				
Placebo	4/ 11 (36.4)	3.7 (1.8, NE)		
Alpelisib 300mg	4/ 9 (44.4)	17.3 (1.9, NE)	0.535	0.69 (0.15, 3.18)
PTEN loss of expression (Yes/No): No				
Placebo	55/157 (35.0)	15.2 (12.9, 25.6)		
Alpelisib 300mg	63/163 (38.7)	27.6 (12.9, 35.9)	0.757	0.95 (0.66, 1.38)
PTEN loss of expression (Yes/No): Yes				
Placebo	3/ 14 (21.4)	NE (1.8, NE)		
Alpelisib 300mg	1/ 6 (16.7)	NE (1.9, NE)	0.647	0.58 (0.06, 6.10)
Age (<65 Years/>=65 Years): < 65 Years				
Placebo	31/ 89 (34.8)	18.4 (8.4, NE)		
Alpelisib 300mg	31/ 95 (32.6)	33.1 (24.9, NE)	0.214	0.73 (0.43, 1.21)
Age (<65 Years/>=65 Years): >= 65 Years				
Placebo	27/ 83 (32.5)	15.0 (11.1, 27.0)		
Alpelisib 300mg	33/ 74 (44.6)	11.1 (7.5, NE)	0.444	1.23 (0.73, 2.08)
Age (<75 Years/>=75 Years): < 75 Years				
Placebo	49/146 (33.6)	18.4 (12.9, 24.9)		

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Alpelisib 300mg	Events/N (%)	30.4 (15.4, 36.0)	0.437	0.87 (0.58, 1.28)
Age (<75 Years/>=75 Years): >= 75 Years				
Placebo	9/ 26 (34.6)	14.8 (3.7, NE)		
Alpelisib 300mg	10/ 20 (50.0)	8.3 (2.0, NE)	0.255	1.72 (0.66, 4.49)
Race (Asian/White/Other): Asian				
Placebo	20/ 40 (50.0)	13.8 (7.5, 22.1)		
Alpelisib 300mg	15/ 34 (44.1)	16.6 (7.5, 30.4)	0.724	0.89 (0.43, 1.82)
Race (Asian/White/Other): Black or African American				
Placebo	1/ 3 (33.3)	NE (1.8, NE)		
Alpelisib 300mg	0/ 1 (0.0)	NE (NE , NE)		
Race (Asian/White/Other): Other				
Placebo	7/ 20 (35.0)	15.2 (3.7, NE)		
Alpelisib 300mg	4/ 17 (23.5)	NE (2.6, NE)	0.244	0.48 (0.14, 1.68)
Race (Asian/White/Other): White				
Placebo	30/109 (27.5)	25.6 (11.1, NE)		
Alpelisib 300mg	45/117 (38.5)	33.1 (11.1, 36.0)	0.669	1.10 (0.69, 1.77)
Region (Europe/North America/Other): Asia				

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

			Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --		
			Events/N (%)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI	
			Placebo Alpelisib 300mg	20/ 38 (52.6) 14/ 32 (43.8)	13.8 (7.5, 22.1) 16.6 (7.5, 30.4)	0.542	0.80 (0.38, 1.68)
Region	(Europe/North America/Other): Europe	America/Asia/Latin					
			Placebo Alpelisib 300mg	23/ 87 (26.4) 30/ 86 (34.9)	25.6 (14.8, NE) 33.1 (12.9, NE)	0.677	1.14 (0.65, 1.99)
Region	(Europe/North America/Other): Latin America	America/Asia/Latin					
			Placebo Alpelisib 300mg	4/ 17 (23.5) 2/ 14 (14.3)	NE (7.3, NE) NE (NE , NE)	0.454	0.52 (0.09, 2.90)
Region	(Europe/North America/Other): North America	America/Asia/Latin					
			Placebo Alpelisib 300mg	7/ 24 (29.2) 8/ 19 (42.1)	9.4 (3.6, NE) 27.6 (2.8, NE)	0.895	1.07 (0.37, 3.07)
Region	(Europe/North America/Other): Other	America/Asia/Latin					
			Placebo Alpelisib 300mg	4/ 6 (66.7) 10/ 18 (55.6)	9.2 (1.9, 18.4) 5.5 (1.9, 35.9)	0.954	0.99 (0.23, 4.21)

ECOG performance status (0/1): 0

Alpelisib (Piqray®)

Seite 420 von 2085

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	41/113 (36.3)	22.1 (12.9, 27.0)			
Alpelisib 300mg	41/112 (36.6)	33.1 (12.9, NE)	0.631	0.90 (0.58, 1.40)	
ECOG performance status (0/1): 1					
Placebo	17/ 58 (29.3)	14.8 (9.2, NE)			
Alpelisib 300mg	23/ 56 (41.1)	17.3 (8.3, 35.9)	0.864	1.07 (0.55, 2.11)	
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Primary resistant					
Placebo	7/ 22 (31.8)	9.2 (2.0, NE)			
Alpelisib 300mg	10/ 23 (43.5)	16.6 (2.1, NE)	0.806	1.14 (0.41, 3.14)	
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Secondary resistant					
Placebo	43/127 (33.9)	18.4 (11.1, 25.6)			
Alpelisib 300mg	46/119 (38.7)	27.6 (10.2, NE)	0.898	0.99 (0.65, 1.52)	
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Sensitive					
Placebo	7/ 19 (36.8)	27.0 (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	6/ 20 (30.0)	35.9 (35.9, 36.0)	0.670	0.79 (0.25, 2.48)	

Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line):
First Line

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	34/ 89 (38.2)	22.1 (12.9, 27.0)			
Alpelisib 300mg	37/ 88 (42.0)	30.4 (10.2, 36.0)	0.901	0.98	(0.61, 1.57)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line):					
Second Line					
Placebo	24/ 82 (29.3)	18.4 (9.4, NE)			
Alpelisib 300mg	27/ 79 (34.2)	27.6 (11.0, NE)	0.788	0.93	(0.53, 1.64)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Adjuvant					
Placebo	30/ 84 (35.7)	15.2 (9.2, NE)			
Alpelisib 300mg	24/ 78 (30.8)	35.9 (35.9, NE)	0.231	0.72	(0.42, 1.25)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Neoadjuvant					
Placebo	8/ 22 (36.4)	8.4 (1.9, NE)			
Alpelisib 300mg	10/ 24 (41.7)	30.4 (1.9, 36.0)	0.240	0.54	(0.19, 1.53)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): No Prior Use					
Placebo	20/ 65 (30.8)	22.1 (13.8, NE)			
Alpelisib 300mg	30/ 67 (44.8)	11.0 (6.5, 27.6)	0.050	1.82	(1.00, 3.30)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Resistant				
Placebo	27/ 70 (38.6)	14.8 (7.5, 25.6)		
Alpelisib 300mg	31/ 68 (45.6)	15.4 (3.9, 33.1)	0.986	1.01 (0.60, 1.72)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Sensitive				
Placebo	7/ 19 (36.8)	27.0 (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	6/ 20 (30.0)	35.9 (35.9, 36.0)	0.670	0.79 (0.25, 2.48)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)				
Placebo	9/ 23 (39.1)	14.7 (1.9, NE)		
Alpelisib 300mg	4/ 24 (16.7)	NE (9.5, NE)	0.168	0.39 (0.10, 1.54)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following metastatic treatment only)				
Placebo	14/ 45 (31.1)	14.8 (9.2, NE)		
Alpelisib 300mg	18/ 41 (43.9)	14.8 (5.5, NE)	0.513	1.29 (0.62, 2.69)
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Negative				
Placebo	19/ 38 (50.0)	9.2 (3.7, 15.0)		
Alpelisib 300mg	25/ 46 (54.3)	9.5 (2.0, 24.9)	0.921	0.98 (0.52, 1.85)
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Positive				
Placebo	39/132 (29.5)	22.3 (14.8, NE)		
Alpelisib 300mg	38/120 (31.7)	35.9 (16.6, 36.0)	0.612	0.90 (0.57, 1.41)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Both positive				
Placebo	39/132 (29.5)	22.3 (14.8, NE)		
Alpelisib 300mg	37/118 (31.4)	35.9 (16.6, 36.0)	0.572	0.88 (0.56, 1.40)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Positive Negative				
Placebo	19/ 38 (50.0)	9.2 (3.7, 15.0)		

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Alpelisib 300mg	Events/N (%) 25/ 46 (54.3)	9.5 (2.0, 24.9)	0.921	0.98 (0.52, 1.85)
Number of metastatic sites (<3/>=3): < 3				
Placebo	40/113 (35.4)	22.1 (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	45/121 (37.2)	30.4 (16.6, NE)	0.432	0.85 (0.55, 1.31)
Number of metastatic sites (<3/>=3): >= 3				
Placebo	18/ 59 (30.5)	15.2 (7.5, NE)		
Alpelisib 300mg	19/ 48 (39.6)	11.1 (4.2, 35.9)	0.635	1.18 (0.62, 2.25)
Visceral disease (Yes/No): No				
Placebo	22/ 72 (30.6)	25.6 (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	29/ 76 (38.2)	33.1 (15.4, NE)	0.915	0.98 (0.56, 1.72)
Visceral disease (Yes/No): Yes				
Placebo	36/100 (36.0)	14.8 (8.4, 22.1)		
Alpelisib 300mg	35/ 93 (37.6)	16.6 (6.5, NE)	0.681	0.92 (0.57, 1.49)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E542K				
Placebo	9/ 29 (31.0)	15.2 (11.1, NE)		
Alpelisib 300mg	5/ 20 (25.0)	33.1 (1.9, 33.1)	0.487	0.66 (0.20, 2.16)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E545X				
Placebo	16/ 43 (37.2)	15.0 (9.2, NE)		

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Alpelisib 300mg	Events/N (%)	16.6 (5.5, NE)	0.878	1.06 (0.54, 2.08)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): H1047X				
Placebo	26/ 81 (32.1)	24.9 (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	36/ 92 (39.1)	30.4 (11.1, 36.0)	0.973	1.00 (0.60, 1.66)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 20				
Placebo	26/ 81 (32.1)	24.9 (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	36/ 92 (39.1)	30.4 (11.1, 36.0)	0.973	1.00 (0.60, 1.66)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 9				
Placebo	25/ 77 (32.5)	15.0 (9.4, NE)		
Alpelisib 300mg	26/ 68 (38.2)	24.9 (7.5, NE)	0.988	1.00 (0.57, 1.77)

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/eff/ger_t112_13i.sas@@/main/2 06MAY20:07:12

Final

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

Table 11.2-3.i
Stratified log-rank test and Cox regression model for time to definitive deterioration (modified),
defined as a ≥ 10 point decrease in VAS score in subgroup i
(Full Analysis Set, PIK3CA mutant cohort)
VAS

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Absent	Events/N (%)			
Placebo	23/ 86 (26.7)	27.0 (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	29/ 85 (34.1)	35.9 (24.9, NE)	0.933	0.98 (0.56, 1.70)
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Present				
Placebo	33/ 86 (38.4)	14.7 (7.5, 22.1)		
Alpelisib 300mg	26/ 84 (31.0)	30.4 (14.8, NE)	0.148	0.69 (0.41, 1.17)
Presence of lung metastases (Yes/No): No				
Placebo	32/104 (30.8)	22.3 (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	42/112 (37.5)	33.1 (16.6, NE)	0.934	0.99 (0.62, 1.57)
Presence of lung metastases (Yes/No): Yes				
Placebo	24/ 68 (35.3)	15.0 (9.3, 24.9)		
Alpelisib 300mg	13/ 57 (22.8)	35.9 (30.4, NE)	0.066	0.53 (0.27, 1.05)
Presence of liver metastases (Yes/No): No				
Placebo	37/118 (31.4)	22.1 (14.8, NE)		

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Alpelisib 300mg	Events/N (%) 36/120 (30.0)	35.9 (30.4, NE)	0.254	0.77 (0.48, 1.22)
Presence of liver metastases (Yes/No): Yes				
Placebo	19/ 54 (35.2)	11.1 (3.7, 15.2)		
Alpelisib 300mg	19/ 49 (38.8)	9.3 (2.8, NE)	0.810	0.94 (0.50, 1.78)
Bone lesions only (Yes/No): No				
Placebo	48/137 (35.0)	14.8 (9.3, 22.3)		
Alpelisib 300mg	42/127 (33.1)	35.9 (16.6, NE)	0.170	0.75 (0.49, 1.15)
Bone lesions only (Yes/No): Yes				
Placebo	8/ 35 (22.9)	NE (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	13/ 42 (31.0)	36.0 (24.9, NE)	0.735	1.17 (0.48, 2.85)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): No prior use				
Placebo	52/161 (32.3)	22.1 (13.8, 27.0)		
Alpelisib 300mg	52/160 (32.5)	33.1 (24.9, 36.0)	0.322	0.83 (0.56, 1.22)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): Prior use				
Placebo	4/ 11 (36.4)	3.7 (1.8, NE)		
Alpelisib 300mg	3/ 9 (33.3)	NE (1.9, NE)	0.535	0.69 (0.15, 3.18)
PTEN loss of expression (Yes/No): No				

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	53/157 (33.8)	22.1 (12.9, 27.0)			
Alpelisib 300mg	54/163 (33.1)	33.1 (24.9, 36.0)	0.322	0.83 (0.57, 1.22)	
PTEN loss of expression (Yes/No): Yes					
Placebo	3/ 14 (21.4)	NE (1.8, NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 6 (16.7)	NE (1.9, NE)	0.647	0.58 (0.06, 6.10)	
Age (<65 Years/>=65 Years): < 65 Years					
Placebo	31/ 89 (34.8)	22.1 (8.4, NE)			
Alpelisib 300mg	26/ 95 (27.4)	35.9 (27.6, NE)	0.063	0.60 (0.35, 1.03)	
Age (<65 Years/>=65 Years): >= 65 Years					
Placebo	25/ 83 (30.1)	15.0 (11.1, NE)			
Alpelisib 300mg	29/ 74 (39.2)	16.6 (9.3, NE)	0.711	1.12 (0.64, 1.93)	
Age (<75 Years/>=75 Years): < 75 Years					
Placebo	47/146 (32.2)	22.1 (12.9, 24.9)			
Alpelisib 300mg	45/149 (30.2)	35.9 (27.6, NE)	0.132	0.74 (0.49, 1.11)	
Age (<75 Years/>=75 Years): >= 75 Years					
Placebo	9/ 26 (34.6)	14.8 (3.7, NE)			
Alpelisib 300mg	10/ 20 (50.0)	8.3 (2.0, NE)	0.255	1.72 (0.66, 4.49)	

Race (Asian/White/Other): Asian

Alpelisib (Piqray®)

Seite 429 von 2085

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Placebo	20/ 40 (50.0)	13.8 (7.5, 22.1)		
Alpelisib 300mg	12/ 34 (35.3)	30.4 (8.3, NE)	0.319	0.69 (0.33, 1.46)
Race (Asian/White/Other): Black or African American				
Placebo	0/ 3 (0.0)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	0/ 1 (0.0)	NE (NE , NE)		
Race (Asian/White/Other): Other				
Placebo	7/ 20 (35.0)	15.2 (3.7, NE)		
Alpelisib 300mg	4/ 17 (23.5)	NE (2.6, NE)	0.244	0.48 (0.14, 1.68)
Race (Asian/White/Other): White				
Placebo	29/109 (26.6)	22.3 (11.1, NE)		
Alpelisib 300mg	39/117 (33.3)	35.9 (24.9, 36.0)	0.842	0.95 (0.58, 1.55)
Region (Europe/North America/Other): Asia				
Placebo	20/ 38 (52.6)	13.8 (7.5, 22.1)		
Alpelisib 300mg	11/ 32 (34.4)	30.4 (8.3, NE)	0.203	0.61 (0.28, 1.33)
Region (Europe/North America/Other): Europe				
Placebo	22/ 87 (25.3)	27.0 (14.8, NE)		
Alpelisib 300mg	26/ 86 (30.2)	35.9 (24.9, NE)	0.985	1.00 (0.56, 1.80)

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

		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Region	(Europe/North America/Other): Latin America	America/Asia/Latin				
	Placebo	4/ 17 (23.5)	NE (7.3, NE)			
	Alpelisib 300mg	2/ 14 (14.3)	NE (NE , NE)	0.454	0.52	(0.09, 2.90)
Region	(Europe/North America/Other): North America	America/Asia/Latin				
	Placebo	6/ 24 (25.0)	NE (3.7, NE)			
	Alpelisib 300mg	8/ 19 (42.1)	27.6 (2.8, NE)	0.691	1.24	(0.41, 3.75)
Region	(Europe/North America/Other): Other	America/Asia/Latin				
	Placebo	4/ 6 (66.7)	9.2 (1.9, 22.1)			
	Alpelisib 300mg	8/ 18 (44.4)	10.2 (1.9, NE)	0.544	0.65	(0.14, 3.06)
ECOG performance status (0/1): 0						
	Placebo	39/113 (34.5)	22.1 (12.9, NE)			
	Alpelisib 300mg	36/112 (32.1)	33.1 (27.6, NE)	0.364	0.81	(0.51, 1.29)
ECOG performance status (0/1): 1						
	Placebo	17/ 58 (29.3)	14.8 (9.2, NE)			
	Alpelisib 300mg	19/ 56 (33.9)	35.9 (10.2, 35.9)	0.694	0.87	(0.43, 1.76)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Primary resistant			--	--	
Placebo	7/ 22 (31.8)	9.2 (2.0, NE)			
Alpelisib 300mg	8/ 23 (34.8)	16.6 (2.1, NE)	0.987	0.99	(0.35, 2.83)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Secondary resistant					
Placebo	41/127 (32.3)	22.1 (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	39/119 (32.8)	33.1 (24.9, NE)	0.416	0.84	(0.54, 1.32)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Sensitive					
Placebo	7/ 19 (36.8)	27.0 (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	6/ 20 (30.0)	35.9 (19.4, 36.0)	0.646	0.76	(0.24, 2.42)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): First Line					
Placebo	33/ 89 (37.1)	22.1 (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	33/ 88 (37.5)	33.1 (19.4, 36.0)	0.544	0.87	(0.53, 1.41)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): Second Line					
Placebo	23/ 82 (28.0)	22.1 (9.4, NE)			
Alpelisib 300mg	22/ 79 (27.8)	35.9 (16.6, NE)	0.475	0.80	(0.44, 1.47)

Alpelisib (Piqray®)

Seite 432 von 2085

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
		Median Time (95% CI)	--	--	
	Events/N (%)	(months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Resistant					
Placebo	26/ 70 (37.1)	14.8 (7.5, NE)			
Alpelisib 300mg	27/ 68 (39.7)	30.4 (7.1, NE)	0.623	0.88	(0.50, 1.53)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Sensitive					
Placebo	7/ 19 (36.8)	27.0 (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	6/ 20 (30.0)	35.9 (19.4, 36.0)	0.646	0.76	(0.24, 2.42)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)					
Placebo	9/ 23 (39.1)	14.7 (1.9, NE)			
Alpelisib 300mg	3/ 24 (12.5)	NE (35.9, NE)	0.072	0.25	(0.05, 1.23)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following metastatic treatment only)				
Placebo	13/ 45 (28.9)	14.8 (9.3, NE)		
Alpelisib 300mg	14/ 41 (34.1)	16.6 (7.5, NE)	0.823	1.10 (0.50, 2.43)
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Negative				
Placebo	19/ 38 (50.0)	9.2 (3.7, 15.0)		
Alpelisib 300mg	23/ 46 (50.0)	10.2 (2.1, 33.1)	0.729	0.90 (0.47, 1.71)
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Positive				
Placebo	37/132 (28.0)	22.1 (14.8, NE)		
Alpelisib 300mg	32/120 (26.7)	35.9 (30.4, NE)	0.272	0.77 (0.47, 1.25)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Both positive				
Placebo	37/132 (28.0)	22.1 (14.8, NE)		
Alpelisib 300mg	32/118 (27.1)	35.9 (30.4, NE)	0.313	0.78 (0.48, 1.27)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Positive Negative				
Placebo	19/ 38 (50.0)	9.2 (3.7, 15.0)		

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Alpelisib 300mg	Events/N (%) 23/ 46 (50.0)	10.2 (2.1, 33.1)	0.729	0.90 (0.47, 1.71)
Number of metastatic sites (<3/>=3): < 3				
Placebo	38/113 (33.6)	22.1 (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	39/121 (32.2)	35.9 (27.6, NE)	0.240	0.77 (0.49, 1.21)
Number of metastatic sites (<3/>=3): >= 3				
Placebo	18/ 59 (30.5)	15.2 (7.4, NE)		
Alpelisib 300mg	16/ 48 (33.3)	14.8 (7.1, 35.9)	0.902	0.95 (0.48, 1.88)
Visceral disease (Yes/No): No				
Placebo	20/ 72 (27.8)	27.0 (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	24/ 76 (31.6)	35.9 (24.9, NE)	0.721	0.90 (0.49, 1.64)
Visceral disease (Yes/No): Yes				
Placebo	36/100 (36.0)	14.8 (8.4, 22.1)		
Alpelisib 300mg	31/ 93 (33.3)	30.4 (9.3, NE)	0.258	0.77 (0.47, 1.26)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E542K				
Placebo	9/ 29 (31.0)	15.2 (11.1, NE)		
Alpelisib 300mg	4/ 20 (20.0)	33.1 (NE , NE)	0.263	0.47 (0.13, 1.77)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E545X				
Placebo	15/ 43 (34.9)	15.0 (9.2, 22.3)		

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Alpelisib 300mg	Events/N (%)	24.9 (5.5, NE)	0.833	1.08 (0.54, 2.17)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): H1047X				
Placebo	25/ 81 (30.9)	24.9 (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	29/ 92 (31.5)	35.9 (19.4, NE)	0.449	0.81 (0.47, 1.40)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 20				
Placebo	25/ 81 (30.9)	24.9 (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	29/ 92 (31.5)	35.9 (19.4, NE)	0.449	0.81 (0.47, 1.40)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 9				
Placebo	24/ 77 (31.2)	15.0 (9.4, NE)		
Alpelisib 300mg	24/ 68 (35.3)	27.6 (9.3, NE)	0.835	0.94 (0.52, 1.70)

(1) Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

(2) Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

(3) Hazard Ratio for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

(4) based on Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/eff/ger_t112_01i.sas@@/main/2 06MAY20:07:09

Final

4.7.4.6 Subgruppenanalysen zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – 2. Datenschnitt

Table 11.2-2.i
Stratified log-rank test and Cox regression model for time to definitive deterioration (modified),
defined as a ≥ 10 point decrease in QLQ-C30 (quality of life) score in subgroup i
(Full Analysis Set, PIK3CA mutant cohort)
Global Health Status/QoL

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Absent					
Placebo	31/ 86 (36.0)	16.6 (11.5, 26.9)			
Alpelisib 300mg	38/ 85 (44.7)	24.7 (12.9, 27.9)	0.739	0.92	(0.57, 1.49)
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Present					
Placebo	27/ 86 (31.4)	22.1 (5.7, NE)			
Alpelisib 300mg	34/ 84 (40.5)	19.4 (5.6, NE)	0.513	1.19	(0.72, 1.98)
Presence of lung metastases (Yes/No): No					
Placebo	37/104 (35.6)	16.6 (11.4, 26.9)			
Alpelisib 300mg	56/112 (50.0)	15.4 (9.2, 27.6)	0.674	1.10	(0.72, 1.67)

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
	Events/N (%)			
Presence of lung metastases (Yes/No): Yes				
Placebo	21/ 68 (30.9)	22.1 (9.2, NE)		
Alpelisib 300mg	16/ 57 (28.1)	30.4 (9.3, NE)	0.664	0.87 (0.45, 1.68)
Presence of liver metastases (Yes/No): No				
Placebo	44/118 (37.3)	20.0 (11.5, 26.9)		
Alpelisib 300mg	46/120 (38.3)	27.6 (14.8, 35.9)	0.427	0.85 (0.56, 1.29)
Presence of liver metastases (Yes/No): Yes				
Placebo	14/ 54 (25.9)	NE (3.7, NE)		
Alpelisib 300mg	26/ 49 (53.1)	5.6 (2.0, 19.4)	0.114	1.69 (0.87, 3.26)
Bone lesions only (Yes/No): No				
Placebo	48/137 (35.0)	13.8 (9.3, 25.6)		
Alpelisib 300mg	52/127 (40.9)	14.8 (7.9, NE)	0.958	0.99 (0.67, 1.48)
Bone lesions only (Yes/No): Yes				
Placebo	10/ 35 (28.6)	27.0 (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	20/ 42 (47.6)	27.6 (12.9, 33.1)	0.455	1.34 (0.62, 2.90)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): No prior use				
Placebo	57/161 (35.4)	20.0 (11.5, 26.9)		

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Alpelisib 300mg	67/160 (41.9)	24.7 (12.0, 30.4)	0.980	1.00 (0.70, 1.42)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): Prior use				
Placebo	1/ 11 (9.1)	NE (1.9, NE)		
Alpelisib 300mg	5/ 9 (55.6)	10.5 (1.7, NE)	0.188	4.06 (0.42, 39.61)
PTEN loss of expression (Yes/No): No				
Placebo	53/157 (33.8)	20.0 (12.9, 27.0)		
Alpelisib 300mg	71/163 (43.6)	17.5 (9.7, 27.9)	0.607	1.10 (0.77, 1.58)
PTEN loss of expression (Yes/No): Yes				
Placebo	4/ 14 (28.6)	11.4 (1.9, NE)		
Alpelisib 300mg	1/ 6 (16.7)	NE (26.3, NE)	0.048	0.00 (0.00,)
Age (<65 Years/>=65 Years): < 65 Years				
Placebo	32/ 89 (36.0)	13.1 (7.4, 26.9)		
Alpelisib 300mg	38/ 95 (40.0)	26.3 (14.8, 30.4)	0.393	0.81 (0.50, 1.32)
Age (<65 Years/>=65 Years): >= 65 Years				
Placebo	26/ 83 (31.3)	20.2 (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	34/ 74 (45.9)	11.2 (7.6, 35.9)	0.292	1.33 (0.79, 2.24)
Age (<75 Years/>=75 Years): < 75 Years				
Placebo	50/146 (34.2)	20.0 (11.1, 26.9)		

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Alpelisib 300mg	Events/N (%)	19.4 (12.0, 30.4)	0.998	1.01 (0.69, 1.47)
Age (<75 Years/>=75 Years): >= 75 Years				
Placebo	8/ 26 (30.8)	27.0 (3.8, NE)		
Alpelisib 300mg	7/ 20 (35.0)	11.2 (3.7, NE)	0.396	1.60 (0.52, 4.92)
Race (Asian/White/Other): Asian				
Placebo	15/ 40 (37.5)	16.6 (9.2, NE)		
Alpelisib 300mg	18/ 34 (52.9)	17.3 (3.9, 35.9)	0.442	1.33 (0.65, 2.70)
Race (Asian/White/Other): Black or African American				
Placebo	0/ 3 (0.0)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	0/ 1 (0.0)	NE (NE , NE)		
Race (Asian/White/Other): Other				
Placebo	6/ 20 (30.0)	14.8 (9.3, NE)		
Alpelisib 300mg	6/ 17 (35.3)	9.7 (6.2, NE)	0.503	1.51 (0.47, 4.88)
Race (Asian/White/Other): White				
Placebo	37/109 (33.9)	20.0 (9.4, 25.6)		
Alpelisib 300mg	48/117 (41.0)	26.3 (9.3, 33.1)	0.477	0.85 (0.55, 1.32)
Region (Europe/North America/Other): Asia				

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

			Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
			Events/N (%)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Placebo			15/ 38 (39.5)			
Alpelisib 300mg			16/ 32 (50.0)	0.705	1.16	(0.55, 2.41)
Region	(Europe/North America/Other): Europe	America/Asia/Latin				
Placebo			30/ 87 (34.5)			
Alpelisib 300mg			36/ 86 (41.9)	0.948	1.03	(0.63, 1.68)
Region	(Europe/North America/Other): Latin America	America/Asia/Latin				
Placebo			3/ 17 (17.6)			
Alpelisib 300mg			5/ 14 (35.7)	0.350	1.98	(0.46, 8.50)
Region	(Europe/North America/Other): North America	America/Asia/Latin				
Placebo			9/ 24 (37.5)			
Alpelisib 300mg			7/ 19 (36.8)	0.452	0.67	(0.25, 1.85)
Region	(Europe/North America/Other): Other	America/Asia/Latin				
Placebo			1/ 6 (16.7)			
Alpelisib 300mg			8/ 18 (44.4)	0.607	1.78	(0.19, 16.34)

ECOG performance status (0/1): 0

Alpelisib (Piqray®)

Seite 441 von 2085

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	36/113 (31.9)	22.2 (13.8, NE)			
Alpelisib 300mg	52/112 (46.4)	17.5 (8.1, 30.4)	0.306	1.25 (0.82, 1.92)	
ECOG performance status (0/1): 1					
Placebo	22/ 58 (37.9)	11.5 (5.6, 14.8)			
Alpelisib 300mg	20/ 56 (35.7)	27.7 (9.2, 35.9)	0.244	0.68 (0.36, 1.31)	
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Primary resistant					
Placebo	7/ 22 (31.8)	5.5 (1.9, NE)			
Alpelisib 300mg	15/ 23 (65.2)	4.2 (1.9, 17.3)	0.390	1.54 (0.58, 4.14)	
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Secondary resistant					
Placebo	46/127 (36.2)	14.8 (11.1, 25.6)			
Alpelisib 300mg	49/119 (41.2)	15.4 (9.3, 27.9)	0.964	1.02 (0.68, 1.54)	
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Sensitive					
Placebo	4/ 19 (21.1)	NE (16.6, NE)			
Alpelisib 300mg	5/ 20 (25.0)	33.1 (27.7, NE)	0.705	0.76 (0.19, 3.09)	

Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line):
First Line

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	29/ 89 (32.6)	20.2 (13.1, NE)			
Alpelisib 300mg	34/ 88 (38.6)	27.9 (15.4, 35.9)	0.994	1.01	(0.61, 1.67)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line):					
Second Line					
Placebo	29/ 82 (35.4)	12.9 (9.3, NE)			
Alpelisib 300mg	38/ 79 (48.1)	12.0 (7.6, 17.5)	0.570	1.15	(0.70, 1.87)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Adjuvant					
Placebo	28/ 84 (33.3)	20.0 (11.4, NE)			
Alpelisib 300mg	30/ 78 (38.5)	33.1 (9.3, NE)	0.586	0.87	(0.51, 1.47)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Neoadjuvant					
Placebo	6/ 22 (27.3)	22.2 (2.0, NE)			
Alpelisib 300mg	11/ 24 (45.8)	27.6 (7.9, 30.4)	0.667	0.79	(0.28, 2.21)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): No Prior Use					
Placebo	24/ 65 (36.9)	14.8 (9.3, NE)			
Alpelisib 300mg	31/ 67 (46.3)	11.2 (5.6, 19.4)	0.131	1.53	(0.89, 2.64)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Resistant				
Placebo	25/ 70 (35.7)	14.8 (5.7, 26.9)		
Alpelisib 300mg	29/ 68 (42.6)	26.3 (5.6, NE)	0.817	1.08 (0.63, 1.85)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Sensitive				
Placebo	4/ 19 (21.1)	NE (16.6, NE)		
Alpelisib 300mg	5/ 20 (25.0)	33.1 (27.7, NE)	0.705	0.76 (0.19, 3.09)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)				
Placebo	8/ 23 (34.8)	14.8 (3.7, NE)		
Alpelisib 300mg	11/ 24 (45.8)	9.3 (2.0, NE)	0.659	1.26 (0.46, 3.48)

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
		Median Time (95% CI)	--	--	
	Events/N (%)	(months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following metastatic treatment only)					
Placebo	17/ 45 (37.8)	11.1 (3.7, NE)			
Alpelisib 300mg	18/ 41 (43.9)	14.8 (5.5, NE)	0.888	1.06	(0.53, 2.10)
Prior Tamoxifen use (Yes/No): No					
Placebo	41/110 (37.3)	16.6 (11.1, 27.0)			
Alpelisib 300mg	45/109 (41.3)	17.5 (9.7, 33.1)	0.825	1.06	(0.69, 1.63)
Prior Tamoxifen use (Yes/No): Yes					
Placebo	17/ 62 (27.4)	22.1 (7.4, NE)			
Alpelisib 300mg	27/ 60 (45.0)	26.3 (9.2, NE)	0.869	0.94	(0.51, 1.75)
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Negative					
Placebo	19/ 38 (50.0)	7.5 (3.7, NE)			
Alpelisib 300mg	29/ 46 (63.0)	7.9 (2.1, 17.3)	0.604	1.18	(0.64, 2.17)
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Positive					
Placebo	39/132 (29.5)	22.1 (13.8, 27.0)			
Alpelisib 300mg	42/120 (35.0)	30.4 (15.4, NE)	0.724	0.93	(0.60, 1.44)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Both positive				
Placebo	39/132 (29.5)	22.1 (13.8, 27.0)		
Alpelisib 300mg	41/118 (34.7)	30.4 (15.4, NE)	0.708	0.92 (0.59, 1.44)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Positive Negative				
Placebo	19/ 38 (50.0)	7.5 (3.7, NE)		
Alpelisib 300mg	29/ 46 (63.0)	7.9 (2.1, 17.3)	0.604	1.18 (0.64, 2.17)
Number of metastatic sites (<3/>=3): < 3				
Placebo	37/113 (32.7)	20.2 (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	51/121 (42.1)	26.3 (14.8, 30.4)	0.940	0.99 (0.64, 1.52)
Number of metastatic sites (<3/>=3): >= 3				
Placebo	21/ 59 (35.6)	9.2 (3.7, 22.2)		
Alpelisib 300mg	21/ 48 (43.8)	5.6 (1.9, NE)	0.255	1.45 (0.77, 2.74)
Visceral disease (Yes/No): No				
Placebo	26/ 72 (36.1)	20.2 (11.5, 27.0)		
Alpelisib 300mg	32/ 76 (42.1)	26.3 (14.8, 35.9)	0.658	0.89 (0.53, 1.51)
Visceral disease (Yes/No): Yes				
Placebo	32/100 (32.0)	14.8 (7.5, NE)		

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Alpelisib 300mg	Events/N (%)	9.3 (5.6, 30.4)	0.450	1.22 (0.76, 1.96)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E542K				
Placebo	14/ 29 (48.3)	11.4 (3.6, 22.2)		
Alpelisib 300mg	8/ 20 (40.0)	26.3 (6.2, NE)	0.320	0.63 (0.25, 1.57)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E545X				
Placebo	17/ 43 (39.5)	11.5 (7.4, NE)		
Alpelisib 300mg	20/ 45 (44.4)	17.5 (7.9, 30.4)	0.750	0.90 (0.46, 1.74)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): H1047X				
Placebo	22/ 81 (27.2)	25.6 (13.1, NE)		
Alpelisib 300mg	39/ 92 (42.4)	24.7 (9.3, 35.9)	0.318	1.32 (0.77, 2.24)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 20				
Placebo	22/ 81 (27.2)	25.6 (13.1, NE)		
Alpelisib 300mg	39/ 92 (42.4)	24.7 (9.3, 35.9)	0.318	1.32 (0.77, 2.24)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 9				
Placebo	32/ 77 (41.6)	11.4 (7.4, 22.1)		
Alpelisib 300mg	29/ 68 (42.6)	19.4 (9.2, 30.4)	0.395	0.80 (0.48, 1.34)

(1) Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.*Alpelisib (Piqray®)*

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

- (2) Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases. Two sided p-value based on Log-rank test is reported.**
- (3) Hazard Ratio for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.**
- (4) based on Wald test from Cox regression model.**

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/eff/ger_t112_01i.sas@@/main/2 06MAY20:07:09

Final

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

Table 11.2-2.i
Stratified log-rank test and Cox regression model for time to definitive deterioration (modified),
defined as a ≥ 10 point decrease in QLQ-C30 (quality of life) score in subgroup i
(Full Analysis Set, PIK3CA mutant cohort)
Physical Functioning

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Presence of lung metastases (Yes/No): No					
Placebo	29/104 (27.9)	33.1 (11.2, NE)			
Alpelisib 300mg	37/112 (33.0)	27.7 (17.5, 41.5)	0.644	0.89	(0.54, 1.44)
Presence of lung metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	24/ 68 (35.3)	22.3 (7.3, NE)			
Alpelisib 300mg	13/ 57 (22.8)	NE (33.1, NE)	0.122	0.59	(0.30, 1.17)
Presence of liver metastases (Yes/No): No					
Placebo	34/118 (28.8)	30.6 (19.7, NE)			
Alpelisib 300mg	39/120 (32.5)	30.4 (24.9, 41.5)	0.699	0.91	(0.57, 1.45)
Presence of liver metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	19/ 54 (35.2)	8.4 (3.7, NE)			
Alpelisib 300mg	11/ 49 (22.4)	27.6 (7.9, NE)	0.054	0.48	(0.22, 1.03)
Bone lesions only (Yes/No): No					
Placebo	44/137 (32.1)	22.3 (11.2, 30.6)			

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
		Median Time (95% CI) (months) (1)	--	--	
	Events/N (%)		p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Alpelisib 300mg	35/127 (27.6)	33.1 (19.8, 41.5)	0.054	0.64	(0.41, 1.01)
Bone lesions only (Yes/No): Yes					
Placebo	9/ 35 (25.7)	33.1 (9.3, NE)			
Alpelisib 300mg	15/ 42 (35.7)	27.9 (17.5, NE)	0.585	1.26	(0.55, 2.88)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): No prior use					
Placebo	51/161 (31.7)	24.9 (14.8, NE)			
Alpelisib 300mg	50/160 (31.3)	28.6 (24.9, 41.5)	0.257	0.80	(0.54, 1.18)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): Prior use					
Placebo	2/ 11 (18.2)	4.7 (1.9, NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 9 (0.0)	NE (NE , NE)	0.116	0.00	(0.00,)
PTEN loss of expression (Yes/No): No					
Placebo	48/157 (30.6)	25.6 (14.8, NE)			
Alpelisib 300mg	50/163 (30.7)	28.6 (24.9, 41.5)	0.364	0.83	(0.56, 1.24)
PTEN loss of expression (Yes/No): Yes					
Placebo	5/ 14 (35.7)	6.5 (1.9, NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 6 (0.0)	NE (NE , NE)	0.097	0.00	(0.00,)

Age (<65 Years/>=65 Years): < 65 Years

Alpelisib (Piqray®)

Seite 450 von 2085

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	24/ 89 (27.0)	NE (9.3, NE)			
Alpelisib 300mg	26/ 95 (27.4)	30.4 (27.7, NE)	0.427	0.79 (0.45, 1.39)	
Age (<65 Years/>=65 Years): >= 65 Years					
Placebo	29/ 83 (34.9)	22.3 (13.9, 30.6)			
Alpelisib 300mg	24/ 74 (32.4)	24.9 (12.9, 41.5)	0.232	0.72 (0.41, 1.25)	
Age (<75 Years/>=75 Years): < 75 Years					
Placebo	45/146 (30.8)	24.9 (11.2, NE)			
Alpelisib 300mg	44/149 (29.5)	30.4 (27.6, 41.5)	0.140	0.73 (0.48, 1.11)	
Age (<75 Years/>=75 Years): >= 75 Years					
Placebo	8/ 26 (30.8)	30.6 (5.6, 33.1)			
Alpelisib 300mg	6/ 20 (30.0)	12.9 (3.8, NE)	0.583	1.37 (0.43, 4.31)	
Race (Asian/White/Other): Asian					
Placebo	13/ 40 (32.5)	19.7 (11.2, 33.1)			
Alpelisib 300mg	11/ 34 (32.4)	33.1 (9.2, NE)	0.646	0.82 (0.35, 1.90)	
Race (Asian/White/Other): Black or African American					
Placebo	1/ 3 (33.3)	NE (1.8, NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 1 (0.0)	NE (NE , NE)			
Race (Asian/White/Other): Other					

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
		Median Time (95% CI) (months) (1)	--	--	
	Events/N (%)		p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Placebo	6/ 20 (30.0)	16.6 (5.5, NE)			
Alpelisib 300mg	3/ 17 (17.6)	NE (24.9, NE)	0.497	0.62	(0.15, 2.52)
Race (Asian/White/Other): White					
Placebo	33/109 (30.3)	25.6 (8.4, NE)			
Alpelisib 300mg	36/117 (30.8)	28.6 (17.5, 41.5)	0.274	0.76	(0.47, 1.23)
Region (Europe/North America/Other): Asia					
Placebo	13/ 38 (34.2)	19.7 (11.2, 30.6)			
Alpelisib 300mg	11/ 32 (34.4)	33.1 (9.2, NE)	0.626	0.81	(0.35, 1.88)
Region (Europe/North America/Other): Europe					
Placebo	28/ 87 (32.2)	25.6 (5.6, NE)			
Alpelisib 300mg	25/ 86 (29.1)	27.9 (15.4, NE)	0.256	0.72	(0.42, 1.25)
Region (Europe/North America/Other): Latin America					
Placebo	4/ 17 (23.5)	NE (5.6, NE)			
Alpelisib 300mg	3/ 14 (21.4)	NE (12.9, NE)	0.957	0.96	(0.20, 4.49)
Region (Europe/North America/Other): North America					

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
	Events/N (%)				
Placebo	8/ 24 (33.3)	6.5 (3.7, NE)			
Alpelisib 300mg	5/ 19 (26.3)	28.6 (7.1, 41.5)	0.053	0.24	(0.05, 1.14)
Region (Europe/North America/Other): Other					
Placebo	0/ 6 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	6/ 18 (33.3)	27.6 (4.2, NE)	0.265	366E5	(0.00,)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Primary resistant					
Placebo	6/ 22 (27.3)	5.5 (3.5, NE)			
Alpelisib 300mg	5/ 23 (21.7)	NE (4.2, NE)	0.297	0.52	(0.16, 1.77)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Secondary resistant					
Placebo	43/127 (33.9)	19.7 (11.2, 30.6)			
Alpelisib 300mg	36/119 (30.3)	28.6 (19.8, 41.5)	0.175	0.73	(0.47, 1.15)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Sensitive					
Placebo	3/ 19 (15.8)	NE (33.1, NE)			
Alpelisib 300mg	7/ 20 (35.0)	33.1 (11.1, NE)	0.331	1.94	(0.50, 7.59)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line):					
First Line					
Placebo	28/ 89 (31.5)	25.6 (11.2, NE)			
Alpelisib 300mg	28/ 88 (31.8)	30.4 (15.4, NE)	0.499	0.83 (0.49, 1.41)	
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line):					
Second Line					
Placebo	25/ 82 (30.5)	22.3 (7.5, 30.6)			
Alpelisib 300mg	22/ 79 (27.8)	28.6 (19.8, 41.5)	0.329	0.74 (0.41, 1.35)	
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Adjuvant					
Placebo	22/ 84 (26.2)	25.6 (19.7, NE)			
Alpelisib 300mg	17/ 78 (21.8)	41.5 (27.6, 41.5)	0.166	0.64 (0.34, 1.21)	
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Neoadjuvant					
Placebo	8/ 22 (36.4)	8.4 (1.9, NE)			
Alpelisib 300mg	8/ 24 (33.3)	27.9 (9.2, NE)	0.056	0.36 (0.12, 1.07)	
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): No Prior Use					
Placebo	23/ 65 (35.4)	24.9 (7.5, 33.1)			
Alpelisib 300mg	25/ 67 (37.3)	19.8 (5.6, NE)	0.226	1.43 (0.79, 2.57)	

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
		Median Time (95% CI)	--	--	--
	Events/N (%)	(months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Negative					
Placebo	15/ 38 (39.5)	13.9 (5.7, 30.6)			
Alpelisib 300mg	15/ 46 (32.6)	19.8 (11.1, NE)	0.335	0.69	(0.33, 1.47)
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Positive					
Placebo	37/132 (28.0)	25.6 (16.6, NE)			
Alpelisib 300mg	34/120 (28.3)	33.1 (27.6, 41.5)	0.443	0.83	(0.52, 1.33)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Both positive					
Placebo	37/132 (28.0)	25.6 (16.6, NE)			
Alpelisib 300mg	34/118 (28.8)	33.1 (27.6, 41.5)	0.499	0.85	(0.53, 1.36)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Positive Negative					
Placebo	15/ 38 (39.5)	13.9 (5.7, 30.6)			
Alpelisib 300mg	15/ 46 (32.6)	19.8 (11.1, NE)	0.335	0.69	(0.33, 1.47)
Number of metastatic sites (<3/>=3): < 3					
Placebo	35/113 (31.0)	25.6 (13.8, NE)			
Alpelisib 300mg	33/121 (27.3)	30.4 (27.6, 41.5)	0.109	0.68	(0.42, 1.09)
Number of metastatic sites (<3/>=3): >= 3					

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	18/ 59 (30.5)	22.3 (5.7, NE)			
Alpelisib 300mg	17/ 48 (35.4)	9.3 (5.6, NE)	0.857	0.94	(0.48, 1.83)
Visceral disease (Yes/No): No					
Placebo	18/ 72 (25.0)	33.1 (13.9, NE)			
Alpelisib 300mg	28/ 76 (36.8)	27.9 (17.5, 41.5)	0.652	1.14	(0.63, 2.07)
Visceral disease (Yes/No): Yes					
Placebo	35/100 (35.0)	19.7 (6.5, 30.6)			
Alpelisib 300mg	22/ 93 (23.7)	33.1 (27.6, NE)	0.023	0.54	(0.32, 0.93)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E542K					
Placebo	11/ 29 (37.9)	22.3 (3.5, NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 20 (20.0)	NE (9.2, NE)	0.151	0.43	(0.13, 1.40)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E545X					
Placebo	14/ 43 (32.6)	30.6 (8.4, 30.6)			
Alpelisib 300mg	15/ 45 (33.3)	27.6 (14.7, NE)	0.695	0.86	(0.40, 1.83)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): H1047X					
Placebo	23/ 81 (28.4)	25.6 (13.8, NE)			
Alpelisib 300mg	27/ 92 (29.3)	33.1 (15.4, 41.5)	0.727	0.91	(0.52, 1.59)

PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 20

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	23/ 81 (28.4)	25.6 (13.8, NE)			
Alpelisib 300mg	27/ 92 (29.3)	33.1 (15.4, 41.5)	0.727	0.91	(0.52, 1.59)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 9					
Placebo	27/ 77 (35.1)	16.6 (7.3, NE)			
Alpelisib 300mg	20/ 68 (29.4)	28.6 (19.8, NE)	0.201	0.68	(0.38, 1.23)

(1) Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

(2) Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases. Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

(3) Hazard Ratio for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

(4) based on Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/eff/ger_t112_01i.sas@@/main/2 06MAY20:07:09

Final

Table 11.2-2.i
Stratified log-rank test and Cox regression model for time to definitive deterioration (modified),
defined as a ≥ 10 point decrease in QLQ-C30 (quality of life) score in subgroup i
(Full Analysis Set, PIK3CA mutant cohort)
Role Functioning

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
	Events/N (%)				
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Absent					
Placebo	27/ 86 (31.4)	30.3 (11.4, NE)			
Alpelisib 300mg	35/ 85 (41.2)	22.1 (14.3, NE)	0.854	1.05	(0.63, 1.75)
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Present					
Placebo	30/ 86 (34.9)	22.1 (12.9, 30.6)			
Alpelisib 300mg	24/ 84 (28.6)	27.9 (18.5, NE)	0.124	0.65	(0.38, 1.13)
Presence of lung metastases (Yes/No): No					
Placebo	31/104 (29.8)	30.3 (11.7, NE)			
Alpelisib 300mg	45/112 (40.2)	19.5 (14.3, 34.3)	0.764	1.08	(0.68, 1.71)
Presence of lung metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	26/ 68 (38.2)	22.1 (7.3, 30.6)			
Alpelisib 300mg	14/ 57 (24.6)	33.1 (18.5, NE)	0.112	0.59	(0.30, 1.15)
Presence of liver metastases (Yes/No): No					
Placebo	40/118 (33.9)	25.6 (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	42/120 (35.0)	33.1 (17.3, NE)	0.468	0.86	(0.55, 1.32)
Presence of liver metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	17/ 54 (31.5)	13.8 (3.7, NE)			
Alpelisib 300mg	17/ 49 (34.7)	19.3 (5.6, 27.9)	0.516	0.79	(0.39, 1.61)

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Bone lesions only (Yes/No): No				
Placebo	46/137 (33.6)	22.1 (11.7, 30.6)		
Alpelisib 300mg	41/127 (32.3)	27.6 (18.5, NE)	0.224	0.77 (0.50, 1.18)
Bone lesions only (Yes/No): Yes				
Placebo	11/ 35 (31.4)	30.3 (3.7, NE)		
Alpelisib 300mg	18/ 42 (42.9)	19.5 (14.3, NE)	0.698	1.17 (0.54, 2.49)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): No prior use				
Placebo	53/161 (32.9)	25.0 (13.8, NE)		
Alpelisib 300mg	56/160 (35.0)	26.3 (18.5, 34.3)	0.552	0.90 (0.61, 1.31)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): Prior use				
Placebo	4/ 11 (36.4)	3.7 (1.9, NE)		
Alpelisib 300mg	3/ 9 (33.3)	17.3 (1.9, NE)	0.100	0.19 (0.02, 1.68)
PTEN loss of expression (Yes/No): No				
Placebo	51/157 (32.5)	25.0 (13.9, NE)		
Alpelisib 300mg	57/163 (35.0)	22.1 (16.6, NE)	0.582	0.90 (0.61, 1.32)
PTEN loss of expression (Yes/No): Yes				
Placebo	6/ 14 (42.9)	11.4 (1.9, 13.1)		
Alpelisib 300mg	2/ 6 (33.3)	27.9 (26.3, NE)	0.017	0.00 (0.00,)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Age (<65 Years/>=65 Years): < 65 Years				
Placebo	27/ 89 (30.3)	30.3 (7.4, NE)		
Alpelisib 300mg	35/ 95 (36.8)	26.3 (16.6, NE)	0.757	0.92 (0.55, 1.53)
Age (<65 Years/>=65 Years): >= 65 Years				
Placebo	30/ 83 (36.1)	24.9 (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	24/ 74 (32.4)	22.1 (14.3, NE)	0.308	0.76 (0.44, 1.31)
Age (<75 Years/>=75 Years): < 75 Years				
Placebo	49/146 (33.6)	24.9 (11.7, NE)		
Alpelisib 300mg	55/149 (36.9)	22.1 (17.3, 34.3)	0.349	0.83 (0.56, 1.23)
Age (<75 Years/>=75 Years): >= 75 Years				
Placebo	8/ 26 (30.8)	30.6 (13.1, NE)		
Alpelisib 300mg	4/ 20 (20.0)	NE (3.8, NE)	0.763	0.82 (0.23, 2.88)
Race (Asian/White/Other): Asian				
Placebo	17/ 40 (42.5)	14.8 (11.7, 30.6)		
Alpelisib 300mg	17/ 34 (50.0)	17.3 (5.6, 33.1)	0.865	1.06 (0.52, 2.17)
Race (Asian/White/Other): Black or African American				
Placebo	0/ 3 (0.0)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	0/ 1 (0.0)	NE (NE , NE)		

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

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Race (Asian/White/Other): Other					
Placebo	8/ 20 (40.0)	13.1 (3.7, NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 17 (23.5)	NE (6.2, NE)	0.379	0.57	(0.16, 2.01)
Race (Asian/White/Other): White					
Placebo	32/109 (29.4)	30.3 (11.4, NE)			
Alpelisib 300mg	38/117 (32.5)	27.6 (18.5, NE)	0.525	0.86	(0.53, 1.39)
Region (Europe/North America/Other): Asia					
Placebo	17/ 38 (44.7)	14.8 (7.4, 30.6)			
Alpelisib 300mg	15/ 32 (46.9)	17.3 (7.5, 33.1)	0.785	0.90	(0.43, 1.89)
Region (Europe/North America/Other): Europe					
Placebo	26/ 87 (29.9)	25.6 (6.0, NE)			
Alpelisib 300mg	28/ 86 (32.6)	26.3 (16.6, NE)	0.845	0.96	(0.55, 1.66)
Region (Europe/North America/Other): Latin America					
Placebo	5/ 17 (29.4)	30.3 (7.3, NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 14 (28.6)	27.9 (6.2, NE)	0.725	0.77	(0.17, 3.37)

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

			Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Region	(Europe/North America/Other): North America	America/Asia/Latin					
	Placebo		9/ 24 (37.5)	3.7 (1.9, NE)			
	Alpelisib 300mg		6/ 19 (31.6)	18.5 (7.1, NE)	0.310	0.57	(0.19, 1.68)
Region	(Europe/North America/Other): Other	America/Asia/Latin					
	Placebo		0/ 6 (0.0)	NE (NE , NE)			
	Alpelisib 300mg		6/ 18 (33.3)	27.6 (1.9, NE)	0.202	408E5	(0.00,)
Endocrine status	(Primary resistant/Sensitive): Primary resistant	resistant/Secondary					
	Placebo		7/ 22 (31.8)	5.5 (1.9, NE)			
	Alpelisib 300mg		11/ 23 (47.8)	11.2 (2.0, 19.4)	0.950	1.04	(0.39, 2.79)
Endocrine status	(Primary resistant/Sensitive): Secondary resistant	resistant/Secondary					
	Placebo		46/127 (36.2)	22.1 (11.7, 30.3)			
	Alpelisib 300mg		41/119 (34.5)	22.1 (16.6, NE)	0.225	0.77	(0.50, 1.18)
Endocrine status	(Primary resistant/Sensitive): Sensitive	resistant/Secondary					
	Placebo		3/ 19 (15.8)	NE (NE , NE)			
	Alpelisib 300mg		5/ 20 (25.0)	34.3 (16.6, NE)	0.740	1.26	(0.30, 5.34)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line):					
First Line					
Placebo	26/ 89 (29.2)	NE (13.8, NE)			
Alpelisib 300mg	28/ 88 (31.8)	33.1 (19.3, NE)	0.589	0.86 (0.50, 1.49)	
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line):					
Second Line					
Placebo	31/ 82 (37.8)	13.9 (7.4, 30.3)			
Alpelisib 300mg	31/ 79 (39.2)	17.3 (11.1, 27.6)	0.881	0.96 (0.58, 1.60)	
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Adjuvant					
Placebo	27/ 84 (32.1)	25.6 (11.4, NE)			
Alpelisib 300mg	23/ 78 (29.5)	34.3 (19.3, NE)	0.195	0.69 (0.39, 1.22)	
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Neoadjuvant					
Placebo	7/ 22 (31.8)	3.8 (2.0, NE)			
Alpelisib 300mg	7/ 24 (29.2)	22.1 (16.6, NE)	0.328	0.58 (0.19, 1.75)	
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): No Prior Use					
Placebo	23/ 65 (35.4)	22.1 (13.1, NE)			

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Alpelisib 300mg	29/ 67 (43.3)	14.3 (7.1, 22.1)	0.112	1.60 (0.88, 2.88)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Resistant				
Placebo	23/ 70 (32.9)	24.9 (5.7, NE)		
Alpelisib 300mg	23/ 68 (33.8)	26.3 (11.2, NE)	0.400	0.78 (0.43, 1.41)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Sensitive				
Placebo	3/ 19 (15.8)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	5/ 20 (25.0)	34.3 (16.6, NE)	0.740	1.26 (0.30, 5.34)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)				
Placebo	11/ 23 (47.8)	11.4 (3.6, 30.6)		
Alpelisib 300mg	6/ 24 (25.0)	NE (8.1, NE)	0.486	0.69 (0.23, 2.00)

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following metastatic treatment only)	Events/N (%)			
Placebo	18/ 45 (40.0)	13.9 (7.4, 25.0)		
Alpelisib 300mg	20/ 41 (48.8)	16.6 (5.6, 19.4)	0.506	1.27 (0.64, 2.51)
Prior Tamoxifen use (Yes/No): No				
Placebo	40/110 (36.4)	24.9 (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	43/109 (39.4)	17.3 (11.1, 34.3)	0.812	1.06 (0.68, 1.65)
Prior Tamoxifen use (Yes/No): Yes				
Placebo	17/ 62 (27.4)	30.3 (6.0, NE)		
Alpelisib 300mg	16/ 60 (26.7)	33.1 (26.3, NE)	0.087	0.54 (0.27, 1.11)
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Negative				
Placebo	15/ 38 (39.5)	24.9 (3.8, 30.6)		
Alpelisib 300mg	22/ 46 (47.8)	11.2 (5.6, 26.3)	0.640	1.21 (0.59, 2.47)
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Positive				
Placebo	42/132 (31.8)	25.0 (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	37/120 (30.8)	27.9 (18.5, NE)	0.204	0.75 (0.48, 1.18)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Both positive				
Placebo	42/132 (31.8)	25.0 (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	37/118 (31.4)	27.9 (18.5, NE)	0.233	0.76 (0.48, 1.20)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Positive Negative				
Placebo	15/ 38 (39.5)	24.9 (3.8, 30.6)		
Alpelisib 300mg	22/ 46 (47.8)	11.2 (5.6, 26.3)	0.640	1.21 (0.59, 2.47)
Number of metastatic sites (<3/>=3): < 3				
Placebo	37/113 (32.7)	25.6 (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	41/121 (33.9)	27.6 (18.5, NE)	0.291	0.78 (0.50, 1.24)
Number of metastatic sites (<3/>=3): >= 3				
Placebo	20/ 59 (33.9)	22.1 (5.7, NE)		
Alpelisib 300mg	18/ 48 (37.5)	12.9 (5.6, NE)	0.726	1.14 (0.59, 2.17)
Visceral disease (Yes/No): No				
Placebo	22/ 72 (30.6)	30.3 (11.7, NE)		
Alpelisib 300mg	30/ 76 (39.5)	22.1 (16.6, NE)	0.879	1.05 (0.60, 1.83)
Visceral disease (Yes/No): Yes				
Placebo	35/100 (35.0)	22.1 (7.4, 30.6)		

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Alpelisib 300mg	Events/N (%) 29/ 93 (31.2)	27.6 (12.9, NE)	0.152	0.69 (0.42, 1.15)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E542K				
Placebo	13/ 29 (44.8)	11.4 (2.4, NE)		
Alpelisib 300mg	6/ 20 (30.0)	26.3 (6.2, NE)	0.250	0.55 (0.19, 1.55)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E545X				
Placebo	15/ 43 (34.9)	14.8 (7.4, 30.6)		
Alpelisib 300mg	16/ 45 (35.6)	19.5 (14.3, 27.9)	0.808	0.91 (0.44, 1.88)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): H1047X				
Placebo	22/ 81 (27.2)	25.6 (13.8, NE)		
Alpelisib 300mg	33/ 92 (35.9)	33.1 (11.2, NE)	0.537	1.19 (0.69, 2.06)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 20				
Placebo	22/ 81 (27.2)	25.6 (13.8, NE)		
Alpelisib 300mg	33/ 92 (35.9)	33.1 (11.2, NE)	0.537	1.19 (0.69, 2.06)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 9				
Placebo	30/ 77 (39.0)	14.8 (5.7, NE)		
Alpelisib 300mg	23/ 68 (33.8)	22.1 (18.5, 27.9)	0.235	0.72 (0.41, 1.25)

(1) Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.*Alpelisib (Piqray®)*

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

- (2) Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases. Two sided p-value based on Log-rank test is reported.**
- (3) Hazard Ratio for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.**
- (4) based on Wald test from Cox regression model.**

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/eff/ger_t112_01i.sas@@/main/2 06MAY20:07:09

Final

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

Table 11.2-2.i
Stratified log-rank test and Cox regression model for time to definitive deterioration (modified),
defined as a ≥ 10 point decrease in QLQ-C30 (quality of life) score in subgroup i
(Full Analysis Set, PIK3CA mutant cohort)
Emotional Functioning

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Absent					
Placebo	26/ 86 (30.2)	26.9 (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	39/ 85 (45.9)	19.5 (11.1, 28.7)	0.610	1.14	(0.69, 1.88)
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Present					
Placebo	24/ 86 (27.9)	NE (9.3, NE)			
Alpelisib 300mg	22/ 84 (26.2)	30.6 (16.6, NE)	0.473	0.81	(0.45, 1.46)
Presence of liver metastases (Yes/No): No					
Placebo	38/118 (32.2)	26.9 (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	44/120 (36.7)	26.3 (16.7, NE)	0.652	0.90	(0.58, 1.40)
Presence of liver metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	12/ 54 (22.2)	NE (6.5, NE)			
Alpelisib 300mg	17/ 49 (34.7)	16.6 (5.6, 30.6)	0.668	1.19	(0.55, 2.58)
Bone lesions only (Yes/No): No					
Placebo	38/137 (27.7)	25.6 (12.9, NE)			

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
		Median Time (95% CI) (months) (1)	--	--	
	Events/N (%)		p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Alpelisib 300mg	46/127 (36.2)	26.3 (11.2, 30.6)	0.954	1.01	(0.66, 1.56)
Bone lesions only (Yes/No): Yes					
Placebo	12/ 35 (34.3)	26.9 (9.3, NE)			
Alpelisib 300mg	15/ 42 (35.7)	24.9 (16.6, NE)	0.879	0.94	(0.44, 2.05)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): No prior use					
Placebo	49/161 (30.4)	26.9 (13.1, NE)			
Alpelisib 300mg	56/160 (35.0)	26.3 (16.6, 34.3)	0.866	0.97	(0.66, 1.42)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): Prior use					
Placebo	1/ 11 (9.1)	NE (3.7, NE)			
Alpelisib 300mg	5/ 9 (55.6)	5.6 (1.9, NE)	0.610	1.80	(0.18, 17.92)
PTEN loss of expression (Yes/No): No					
Placebo	47/157 (29.9)	26.9 (13.1, NE)			
Alpelisib 300mg	58/163 (35.6)	24.9 (16.6, 34.3)	0.855	0.96	(0.65, 1.42)
PTEN loss of expression (Yes/No): Yes					
Placebo	3/ 14 (21.4)	13.1 (2.9, 13.1)			
Alpelisib 300mg	3/ 6 (50.0)	26.3 (1.9, NE)	0.045	296E6	(0.00,)

Age (<65 Years/>=65 Years): < 65 Years

Alpelisib (Piqray®)

Seite 470 von 2085

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	20/ 89 (22.5)	NE (26.9, NE)			
Alpelisib 300mg	37/ 95 (38.9)	24.7 (11.2, 30.6)	0.392	1.27	(0.73, 2.22)
Age (<65 Years/>=65 Years): >= 65 Years					
Placebo	30/ 83 (36.1)	14.8 (11.3, 27.7)			
Alpelisib 300mg	24/ 74 (32.4)	30.5 (11.1, NE)	0.331	0.77	(0.44, 1.33)
Age (<75 Years/>=75 Years): < 75 Years					
Placebo	41/146 (28.1)	26.9 (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	57/149 (38.3)	24.9 (14.8, 30.6)	0.924	1.02	(0.68, 1.54)
Age (<75 Years/>=75 Years): >= 75 Years					
Placebo	9/ 26 (34.6)	16.6 (12.0, NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 20 (20.0)	NE (3.8, NE)	0.761	0.82	(0.23, 2.89)
Race (Asian/White/Other): Asian					
Placebo	14/ 40 (35.0)	26.9 (9.2, NE)			
Alpelisib 300mg	13/ 34 (38.2)	16.7 (11.1, NE)	0.952	1.03	(0.47, 2.25)
Race (Asian/White/Other): Black or African American					
Placebo	1/ 3 (33.3)	27.7 (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 1 (0.0)	NE (NE , NE)			

Race (Asian/White/Other): Other

Alpelisib (Piqray®)

Seite 471 von 2085

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

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Placebo	3/ 20 (15.0)	NE (9.3, NE)			
Alpelisib 300mg	3/ 17 (17.6)	NE (7.8, NE)	0.961	1.04	(0.20, 5.34)
Race (Asian/White/Other): White					
Placebo	32/109 (29.4)	25.6 (11.3, NE)			
Alpelisib 300mg	45/117 (38.5)	24.7 (11.1, 30.6)	0.764	0.93	(0.59, 1.48)
Region (Europe/North America/Other): Asia					
Placebo	14/ 38 (36.8)	26.9 (9.2, NE)			
Alpelisib 300mg	12/ 32 (37.5)	16.7 (11.1, NE)	0.835	0.92	(0.41, 2.06)
Region (Europe/North America/Other): Europe					
Placebo	23/ 87 (26.4)	NE (12.0, NE)			
Alpelisib 300mg	28/ 86 (32.6)	27.6 (16.6, NE)	0.951	0.98	(0.56, 1.73)
Region (Europe/North America/Other): Latin America					
Placebo	4/ 17 (23.5)	NE (9.3, NE)			
Alpelisib 300mg	7/ 14 (50.0)	16.6 (2.6, NE)	0.128	2.62	(0.73, 9.39)
Region (Europe/North America/Other): North America					

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

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Placebo	8/ 24 (33.3)	12.9 (3.7, NE)			
Alpelisib 300mg	6/ 19 (31.6)	30.5 (5.6, NE)	0.249	0.50	(0.15, 1.67)
Region (Europe/North America/Other): Other					
Placebo	1/ 6 (16.7)	NE (1.9, NE)			
Alpelisib 300mg	8/ 18 (44.4)	8.1 (4.1, NE)	0.929	0.93	(0.10, 8.69)
Endocrine status (Primary resistant/Sensitive): Primary resistant					
Placebo	5/ 22 (22.7)	27.7 (3.5, 27.7)			
Alpelisib 300mg	9/ 23 (39.1)	8.1 (4.2, NE)	0.473	1.56	(0.45, 5.34)
Endocrine status (Primary resistant/Sensitive): Secondary resistant					
Placebo	40/127 (31.5)	16.6 (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	46/119 (38.7)	24.7 (11.1, 30.5)	0.818	1.05	(0.69, 1.62)
Endocrine status (Primary resistant/Sensitive): Sensitive					
Placebo	4/ 19 (21.1)	NE (11.3, NE)			
Alpelisib 300mg	5/ 20 (25.0)	NE (16.6, NE)	0.953	0.96	(0.25, 3.63)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line):					
First Line					
Placebo	27/ 89 (30.3)	27.7 (13.1, NE)			
Alpelisib 300mg	30/ 88 (34.1)	28.7 (16.6, NE)	0.771	0.93 (0.55, 1.57)	
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line):					
Second Line					
Placebo	23/ 82 (28.0)	14.8 (12.0, NE)			
Alpelisib 300mg	30/ 79 (38.0)	17.1 (11.1, 30.5)	0.961	0.98 (0.56, 1.73)	
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Adjuvant					
Placebo	27/ 84 (32.1)	26.9 (11.3, NE)			
Alpelisib 300mg	28/ 78 (35.9)	30.5 (16.6, NE)	0.413	0.80 (0.47, 1.38)	
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Neoadjuvant					
Placebo	5/ 22 (22.7)	NE (1.9, NE)			
Alpelisib 300mg	7/ 24 (29.2)	27.6 (11.1, NE)	0.643	0.75 (0.23, 2.39)	
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): No Prior Use					
Placebo	18/ 65 (27.7)	16.6 (13.1, NE)			
Alpelisib 300mg	26/ 67 (38.8)	16.6 (7.4, 26.3)	0.200	1.49 (0.80, 2.76)	

Alpelisib (Piqray®)

Seite 474 von 2085

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
		Median Time (95% CI)	--	--	
	Events/N (%)	(months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Resistant					
Placebo	23/ 70 (32.9)	25.6 (7.5, NE)			
Alpelisib 300mg	25/ 68 (36.8)	26.3 (7.1, NE)	0.829	0.94	(0.53, 1.68)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Sensitive					
Placebo	4/ 19 (21.1)	NE (11.3, NE)			
Alpelisib 300mg	5/ 20 (25.0)	NE (16.6, NE)	0.953	0.96	(0.25, 3.63)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)					
Placebo	10/ 23 (43.5)	14.8 (3.3, NE)			
Alpelisib 300mg	7/ 24 (29.2)	30.5 (8.1, NE)	0.254	0.52	(0.17, 1.64)

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
		Median Time (95% CI)	--	--	
	Events/N (%)	(months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following metastatic treatment only)					
Placebo	12/ 45 (26.7)	14.8 (9.3, NE)			
Alpelisib 300mg	16/ 41 (39.0)	16.7 (5.5, NE)	0.738	1.15	(0.53, 2.51)
Prior Tamoxifen use (Yes/No): No					
Placebo	36/110 (32.7)	25.6 (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	42/109 (38.5)	16.7 (9.3, 28.7)	0.683	1.10	(0.70, 1.73)
Prior Tamoxifen use (Yes/No): Yes					
Placebo	14/ 62 (22.6)	NE (14.8, NE)			
Alpelisib 300mg	19/ 60 (31.7)	30.5 (24.7, NE)	0.696	0.87	(0.43, 1.76)
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Negative					
Placebo	16/ 38 (42.1)	9.3 (3.8, NE)			
Alpelisib 300mg	26/ 46 (56.5)	11.1 (5.5, 16.7)	0.775	0.91	(0.48, 1.75)
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Positive					
Placebo	33/132 (25.0)	27.7 (16.6, NE)			
Alpelisib 300mg	35/120 (29.2)	30.6 (24.7, NE)	0.849	0.95	(0.59, 1.55)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Both positive				
Placebo	33/132 (25.0)	27.7 (16.6, NE)		
Alpelisib 300mg	35/118 (29.7)	30.6 (24.7, NE)	0.914	0.97 (0.60, 1.58)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Positive Negative				
Placebo	16/ 38 (42.1)	9.3 (3.8, NE)		
Alpelisib 300mg	26/ 46 (56.5)	11.1 (5.5, 16.7)	0.775	0.91 (0.48, 1.75)
Number of metastatic sites (<3/>=3): < 3				
Placebo	32/113 (28.3)	26.9 (13.1, NE)		
Alpelisib 300mg	44/121 (36.4)	27.6 (16.6, 34.3)	0.921	0.98 (0.61, 1.55)
Number of metastatic sites (<3/>=3): >= 3				
Placebo	18/ 59 (30.5)	16.6 (5.7, NE)		
Alpelisib 300mg	17/ 48 (35.4)	16.7 (4.7, NE)	0.946	1.03 (0.53, 2.00)
Visceral disease (Yes/No): No				
Placebo	20/ 72 (27.8)	27.7 (13.1, NE)		
Alpelisib 300mg	33/ 76 (43.4)	24.7 (14.8, 30.5)	0.489	1.22 (0.70, 2.14)
Visceral disease (Yes/No): Yes				
Placebo	30/100 (30.0)	14.8 (9.2, NE)		

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Alpelisib 300mg	Events/N (%) 28/ 93 (30.1)	30.6 (11.2, NE)	0.387	0.79 (0.47, 1.34)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E542K				
Placebo	12/ 29 (41.4)	27.7 (2.4, NE)		
Alpelisib 300mg	8/ 20 (40.0)	26.3 (3.6, NE)	0.622	0.77 (0.28, 2.10)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E545X				
Placebo	16/ 43 (37.2)	12.0 (9.2, NE)		
Alpelisib 300mg	19/ 45 (42.2)	16.7 (9.3, 30.6)	0.707	0.88 (0.44, 1.74)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): H1047X				
Placebo	18/ 81 (22.2)	NE (13.1, NE)		
Alpelisib 300mg	29/ 92 (31.5)	30.5 (14.8, NE)	0.766	1.10 (0.60, 1.98)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 20				
Placebo	18/ 81 (22.2)	NE (13.1, NE)		
Alpelisib 300mg	29/ 92 (31.5)	30.5 (14.8, NE)	0.766	1.10 (0.60, 1.98)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 9				
Placebo	29/ 77 (37.7)	12.9 (9.2, NE)		
Alpelisib 300mg	28/ 68 (41.2)	16.7 (9.3, 28.7)	0.620	0.87 (0.51, 1.50)

(1) Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.*Alpelisib (Piqray®)*

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

(2) Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

(3) Hazard Ratio for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

(4) based on Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/eff/ger_t112_01i.sas@@/main/2 06MAY20:07:09

Final

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

Table 11.2-2.i
Stratified log-rank test and Cox regression model for time to definitive deterioration (modified),
defined as a ≥ 10 point decrease in QLQ-C30 (quality of life) score in subgroup i
(Full Analysis Set, PIK3CA mutant cohort)
Cognitive Functioning

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Absent					
Placebo	23/ 86 (26.7)	26.9 (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	28/ 85 (32.9)	33.1 (16.8, NE)	0.951	0.98	(0.57, 1.71)
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Present					
Placebo	26/ 86 (30.2)	22.1 (8.4, NE)			
Alpelisib 300mg	24/ 84 (28.6)	31.9 (27.6, 38.7)	0.226	0.70	(0.39, 1.24)
Presence of lung metastases (Yes/No): No					
Placebo	29/104 (27.9)	25.6 (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	42/112 (37.5)	27.6 (15.4, 33.1)	0.924	1.03	(0.63, 1.66)
Presence of lung metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	20/ 68 (29.4)	24.9 (9.3, NE)			
Alpelisib 300mg	10/ 57 (17.5)	38.7 (27.6, 38.7)	0.104	0.52	(0.23, 1.16)
Presence of liver metastases (Yes/No): No					
Placebo	32/118 (27.1)	26.9 (22.1, NE)			

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
		Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Alpelisib 300mg	Events/N (%)	33.1 (27.6, NE)	0.503	0.85	(0.52, 1.38)
Presence of liver metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	17/ 54 (31.5)	14.3 (3.7, NE)			
Alpelisib 300mg	17/ 49 (34.7)	9.5 (5.6, NE)	0.687	0.87	(0.43, 1.75)
Bone lesions only (Yes/No): No					
Placebo	40/137 (29.2)	22.1 (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	40/127 (31.5)	27.7 (26.3, 33.1)	0.366	0.81	(0.52, 1.27)
Bone lesions only (Yes/No): Yes					
Placebo	9/ 35 (25.7)	27.6 (22.1, NE)			
Alpelisib 300mg	12/ 42 (28.6)	NE (15.4, NE)	0.983	0.99	(0.41, 2.37)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): No prior use					
Placebo	45/161 (28.0)	25.6 (20.2, NE)			
Alpelisib 300mg	50/160 (31.3)	33.1 (26.3, 38.7)	0.670	0.92	(0.61, 1.38)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): Prior use					
Placebo	4/ 11 (36.4)	3.7 (1.9, NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 9 (22.2)	31.9 (5.6, 31.9)	0.015	0.00	(0.00,)
PTEN loss of expression (Yes/No): No					

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	46/157 (29.3)	25.6 (20.2, NE)			
Alpelisib 300mg	49/163 (30.1)	31.9 (27.6, NE)	0.358	0.82	(0.54, 1.24)
PTEN loss of expression (Yes/No): Yes					
Placebo	2/ 14 (14.3)	NE (2.9, NE)			
Alpelisib 300mg	3/ 6 (50.0)	33.1 (1.9, 33.1)	0.891	1.19	(0.10, 14.05)
Age (<65 Years/>=65 Years): < 65 Years					
Placebo	26/ 89 (29.2)	26.9 (9.3, NE)			
Alpelisib 300mg	31/ 95 (32.6)	31.9 (16.8, 33.1)	0.560	0.85	(0.50, 1.45)
Age (<65 Years/>=65 Years): >= 65 Years					
Placebo	23/ 83 (27.7)	24.9 (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	21/ 74 (28.4)	38.7 (22.1, NE)	0.742	0.91	(0.50, 1.67)
Age (<75 Years/>=75 Years): < 75 Years					
Placebo	43/146 (29.5)	24.9 (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	47/149 (31.5)	31.9 (26.3, 38.7)	0.252	0.78	(0.51, 1.19)
Age (<75 Years/>=75 Years): >= 75 Years					
Placebo	6/ 26 (23.1)	NE (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	5/ 20 (25.0)	NE (3.8, NE)	0.732	1.24	(0.36, 4.34)

Race (Asian/White/Other): Asian

Alpelisib (Piqray®)

Seite 482 von 2085

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Placebo	15/ 40 (37.5)	24.9 (7.4, NE)		
Alpelisib 300mg	13/ 34 (38.2)	27.6 (7.4, NE)	0.943	0.97 (0.44, 2.10)
Race (Asian/White/Other): Black or African American				
Placebo	0/ 3 (0.0)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	0/ 1 (0.0)	NE (NE , NE)		
Race (Asian/White/Other): Other				
Placebo	3/ 20 (15.0)	NE (5.5, NE)		
Alpelisib 300mg	4/ 17 (23.5)	38.7 (22.1, 38.7)	0.418	2.12 (0.33, 13.60)
Race (Asian/White/Other): White				
Placebo	31/109 (28.4)	22.1 (11.3, NE)		
Alpelisib 300mg	35/117 (29.9)	31.9 (16.8, NE)	0.275	0.76 (0.47, 1.25)
Region (Europe/North America/Other): Asia				
Placebo	15/ 38 (39.5)	22.1 (7.4, NE)		
Alpelisib 300mg	11/ 32 (34.4)	33.1 (7.5, NE)	0.588	0.80 (0.35, 1.81)
Region (Europe/North America/Other): Europe				
Placebo	23/ 87 (26.4)	25.6 (11.3, NE)		
Alpelisib 300mg	26/ 86 (30.2)	33.1 (15.4, NE)	0.810	0.93 (0.52, 1.67)

Alpelisib (Piqray®)

Seite 483 von 2085

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

			Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Region	(Europe/North America/Other): Latin America	America/Asia/Latin					
	Placebo		3/ 17 (17.6)	NE (9.3, NE)			
	Alpelisib 300mg		2/ 14 (14.3)	NE (NE , NE)	0.838	0.83	(0.13, 5.14)
Region	(Europe/North America/Other): North America	America/Asia/Latin					
	Placebo		7/ 24 (29.2)	NE (3.7, NE)			
	Alpelisib 300mg		7/ 19 (36.8)	27.7 (1.9, 31.9)	0.795	0.85	(0.26, 2.79)
Region	(Europe/North America/Other): Other	America/Asia/Latin					
	Placebo		1/ 6 (16.7)	NE (1.9, NE)			
	Alpelisib 300mg		6/ 18 (33.3)	27.6 (8.1, NE)	0.954	1.07	(0.11, 9.91)
ECOG performance status (0/1): 0							
	Placebo		30/113 (26.5)	27.6 (22.1, NE)			
	Alpelisib 300mg		38/112 (33.9)	31.9 (26.3, 38.7)	0.895	0.96	(0.59, 1.57)
ECOG performance status (0/1): 1							
	Placebo		19/ 58 (32.8)	14.3 (5.5, NE)			
	Alpelisib 300mg		14/ 56 (25.0)	33.1 (11.1, NE)	0.191	0.61	(0.30, 1.28)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Primary resistant				
Placebo	5/ 22 (22.7)	12.9 (3.5, NE)		
Alpelisib 300mg	8/ 23 (34.8)	31.9 (2.1, 31.9)	0.847	1.15 (0.32, 4.20)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Secondary resistant				
Placebo	37/127 (29.1)	26.9 (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	41/119 (34.5)	27.6 (16.8, 33.1)	0.760	0.93 (0.59, 1.47)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Sensitive				
Placebo	6/ 19 (31.6)	NE (14.3, NE)		
Alpelisib 300mg	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.052	0.16 (0.02, 1.32)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): First Line				
Placebo	28/ 89 (31.5)	24.9 (14.3, NE)		
Alpelisib 300mg	30/ 88 (34.1)	33.1 (16.8, NE)	0.522	0.84 (0.50, 1.43)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): Second Line				
Placebo	21/ 82 (25.6)	27.6 (9.3, NE)		
Alpelisib 300mg	22/ 79 (27.8)	27.7 (22.1, 33.1)	0.635	0.86 (0.46, 1.59)

Alpelisib (Piqray®)

Seite 485 von 2085

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

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Adjuvant					
Placebo	20/ 84 (23.8)	NE (14.3, NE)			
Alpelisib 300mg	25/ 78 (32.1)	27.7 (16.8, NE)	0.974	1.01	(0.55, 1.86)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Neoadjuvant					
Placebo	9/ 22 (40.9)	8.4 (1.9, 20.2)			
Alpelisib 300mg	8/ 24 (33.3)	33.1 (11.1, NE)	0.030	0.33	(0.12, 0.95)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): No Prior Use					
Placebo	20/ 65 (30.8)	24.9 (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	19/ 67 (28.4)	31.9 (26.3, 33.1)	0.934	0.97	(0.50, 1.89)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Resistant					
Placebo	22/ 70 (31.4)	24.9 (7.4, NE)			
Alpelisib 300mg	29/ 68 (42.6)	16.8 (9.5, 33.1)	0.962	0.99	(0.55, 1.77)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Sensitive				
Placebo	6/ 19 (31.6)	NE (14.3, NE)		
Alpelisib 300mg	1/ 20 (5.0)	NE (NE , NE)	0.052	0.16 (0.02, 1.32)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)				
Placebo	8/ 23 (34.8)	NE (3.7, NE)		
Alpelisib 300mg	7/ 24 (29.2)	27.7 (2.0, NE)	0.832	0.88 (0.28, 2.82)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following metastatic treatment only)				
Placebo	12/ 45 (26.7)	27.6 (9.3, NE)		
Alpelisib 300mg	11/ 41 (26.8)	31.9 (22.1, 33.1)	0.630	0.82 (0.34, 1.95)

Prior Tamoxifen use (Yes/No): No

Alpelisib (Piqray®)

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	37/110 (33.6)	24.9 (11.3, NE)			
Alpelisib 300mg	33/109 (30.3)	33.1 (15.4, NE)	0.569	0.87 (0.54, 1.40)	
Prior Tamoxifen use (Yes/No): Yes					
Placebo	12/ 62 (19.4)	NE (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	19/ 60 (31.7)	31.9 (26.3, 38.7)	0.730	0.88 (0.41, 1.87)	
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Negative					
Placebo	16/ 38 (42.1)	8.4 (3.8, NE)			
Alpelisib 300mg	17/ 46 (37.0)	26.3 (7.5, 38.7)	0.628	0.84 (0.40, 1.75)	
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Positive					
Placebo	33/132 (25.0)	26.9 (20.2, NE)			
Alpelisib 300mg	35/120 (29.2)	31.9 (27.6, NE)	0.722	0.91 (0.56, 1.50)	
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Both positive					
Placebo	33/132 (25.0)	26.9 (20.2, NE)			
Alpelisib 300mg	35/118 (29.7)	31.9 (27.6, NE)	0.789	0.93 (0.57, 1.53)	
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Positive Negative					
Placebo	16/ 38 (42.1)	8.4 (3.8, NE)			
Alpelisib 300mg	17/ 46 (37.0)	26.3 (7.5, 38.7)	0.628	0.84 (0.40, 1.75)	

Alpelisib (Piqray®)

Seite 488 von 2085

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
	Events/N (%)			
Number of metastatic sites (<3/>=3): < 3				
Placebo	35/113 (31.0)	24.9 (20.2, NE)		
Alpelisib 300mg	39/121 (32.2)	31.9 (26.3, 38.7)	0.233	0.75 (0.47, 1.21)
Number of metastatic sites (<3/>=3): >= 3				
Placebo	14/ 59 (23.7)	NE (7.4, NE)		
Alpelisib 300mg	13/ 48 (27.1)	NE (5.6, NE)	0.702	1.16 (0.54, 2.53)
Visceral disease (Yes/No): No				
Placebo	18/ 72 (25.0)	27.6 (22.1, NE)		
Alpelisib 300mg	26/ 76 (34.2)	31.9 (22.1, NE)	0.866	1.06 (0.57, 1.94)
Visceral disease (Yes/No): Yes				
Placebo	31/100 (31.0)	20.2 (7.4, NE)		
Alpelisib 300mg	26/ 93 (28.0)	33.1 (27.6, 38.7)	0.227	0.72 (0.42, 1.23)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E542K				
Placebo	5/ 29 (17.2)	NE (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	7/ 20 (35.0)	33.1 (5.1, 33.1)	0.373	1.72 (0.51, 5.76)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E545X				
Placebo	14/ 43 (32.6)	12.9 (9.3, NE)		
Alpelisib 300mg	14/ 45 (31.1)	27.6 (7.5, NE)	0.874	0.94 (0.45, 1.99)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): H1047X					
Placebo	26/ 81 (32.1)	25.6 (14.3, NE)			
Alpelisib 300mg	27/ 92 (29.3)	31.9 (27.6, NE)	0.223	0.71 (0.41, 1.24)	
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 20					
Placebo	26/ 81 (32.1)	25.6 (14.3, NE)			
Alpelisib 300mg	27/ 92 (29.3)	31.9 (27.6, NE)	0.223	0.71 (0.41, 1.24)	
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 9					
Placebo	20/ 77 (26.0)	NE (11.3, NE)			
Alpelisib 300mg	22/ 68 (32.4)	27.6 (11.1, NE)	0.700	1.13 (0.61, 2.09)	

(1) Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

(2) Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

(3) Hazard Ratio for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

(4) based on Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/eff/ger_t112_01i.sas@@/main/2 06MAY20:07:09

Final

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

Table 11.2-2.i
Stratified log-rank test and Cox regression model for time to definitive deterioration (modified),
defined as a ≥ 10 point decrease in QLQ-C30 (quality of life) score in subgroup i
(Full Analysis Set, PIK3CA mutant cohort)
Social Functioning

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Absent	Events/N (%)			
Placebo	21/ 86 (24.4)	NE (22.1, NE)		
Alpelisib 300mg	32/ 85 (37.6)	30.4 (19.3, 38.7)	0.679	1.13 (0.65, 1.98)
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Present				
Placebo	21/ 86 (24.4)	24.9 (19.6, NE)		
Alpelisib 300mg	28/ 84 (33.3)	30.4 (12.9, NE)	0.615	1.17 (0.65, 2.07)
Presence of lung metastases (Yes/No): No				
Placebo	23/104 (22.1)	NE (22.1, NE)		
Alpelisib 300mg	47/112 (42.0)	24.9 (16.7, 35.9)	0.138	1.47 (0.89, 2.44)
Presence of lung metastases (Yes/No): Yes				
Placebo	19/ 68 (27.9)	22.1 (14.8, NE)		
Alpelisib 300mg	13/ 57 (22.8)	NE (17.1, NE)	0.403	0.74 (0.36, 1.51)
Presence of liver metastases (Yes/No): No				
Placebo	32/118 (27.1)	30.4 (22.1, NE)		

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Alpelisib 300mg	Events/N (%)	30.4 (22.1, 44.2)	0.790	0.94 (0.59, 1.51)
Presence of liver metastases (Yes/No): Yes				
Placebo	10/ 54 (18.5)	19.9 (19.6, NE)		
Alpelisib 300mg	20/ 49 (40.8)	5.6 (2.0, NE)	0.071	2.03 (0.94, 4.41)
Bone lesions only (Yes/No): No				
Placebo	32/137 (23.4)	25.6 (19.6, NE)		
Alpelisib 300mg	42/127 (33.1)	31.3 (17.1, 44.2)	0.727	1.10 (0.68, 1.76)
Bone lesions only (Yes/No): Yes				
Placebo	10/ 35 (28.6)	NE (7.4, NE)		
Alpelisib 300mg	18/ 42 (42.9)	27.7 (17.3, 38.7)	0.655	1.20 (0.55, 2.62)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): No prior use				
Placebo	40/161 (24.8)	30.4 (22.1, NE)		
Alpelisib 300mg	57/160 (35.6)	30.4 (19.4, 38.7)	0.428	1.18 (0.79, 1.78)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): Prior use				
Placebo	2/ 11 (18.2)	NE (1.9, NE)		
Alpelisib 300mg	3/ 9 (33.3)	17.3 (1.7, NE)	0.455	0.41 (0.04, 4.56)
PTEN loss of expression (Yes/No): No				

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	40/157 (25.5)	25.6 (19.9, NE)			
Alpelisib 300mg	59/163 (36.2)	27.7 (19.3, 35.9)	0.506	1.15	(0.77, 1.73)
PTEN loss of expression (Yes/No): Yes					
Placebo	2/ 14 (14.3)	NE (1.9, NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 6 (16.7)	NE (1.9, NE)	0.928	0.89	(0.08, 10.50)
Age (<65 Years/>=65 Years): < 65 Years					
Placebo	21/ 89 (23.6)	NE (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	31/ 95 (32.6)	30.4 (19.4, NE)	1.000	1.00	(0.57, 1.77)
Age (<65 Years/>=65 Years): >= 65 Years					
Placebo	21/ 83 (25.3)	25.6 (19.6, NE)			
Alpelisib 300mg	29/ 74 (39.2)	30.4 (12.9, 38.7)	0.498	1.23	(0.69, 2.21)
Age (<75 Years/>=75 Years): < 75 Years					
Placebo	35/146 (24.0)	25.6 (19.9, NE)			
Alpelisib 300mg	52/149 (34.9)	30.4 (19.4, 38.7)	0.690	1.10	(0.71, 1.71)
Age (<75 Years/>=75 Years): >= 75 Years					
Placebo	7/ 26 (26.9)	30.4 (7.4, NE)			
Alpelisib 300mg	8/ 20 (40.0)	12.9 (3.8, NE)	0.179	2.06	(0.70, 6.07)

Race (Asian/White/Other): Asian

Alpelisib (Piqray®)

Seite 493 von 2085

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	13/ 40 (32.5)	22.1 (12.9, 30.4)			
Alpelisib 300mg	13/ 34 (38.2)	19.4 (16.7, 38.7)	0.841	0.92 (0.41, 2.08)	
Race (Asian/White/Other): Black or African American					
Placebo	0/ 3 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 1 (0.0)	NE (NE , NE)			
Race (Asian/White/Other): Other					
Placebo	1/ 20 (5.0)	NE (9.3, NE)			
Alpelisib 300mg	6/ 17 (35.3)	30.4 (3.7, NE)	0.057	6.29 (0.74, 53.76)	
Race (Asian/White/Other): White					
Placebo	28/109 (25.7)	NE (9.4, NE)			
Alpelisib 300mg	41/117 (35.0)	30.4 (19.3, 44.2)	0.873	1.05 (0.64, 1.71)	
Region (Europe/North America/Other): Asia					
Placebo	13/ 38 (34.2)	22.1 (12.9, 30.4)			
Alpelisib 300mg	11/ 32 (34.4)	19.4 (16.7, 38.7)	0.486	0.74 (0.31, 1.74)	
Region (Europe/North America/Other): Europe					
Placebo	18/ 87 (20.7)	NE (19.6, NE)			
Alpelisib 300mg	33/ 86 (38.4)	27.7 (14.3, 31.3)	0.158	1.54 (0.85, 2.79)	

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

		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Region	(Europe/North America/Other): Latin America	America/Asia/Latin				
	Placebo	2/ 17 (11.8)	NE (9.3, NE)			
	Alpelisib 300mg	3/ 14 (21.4)	NE (2.1, NE)	0.588	1.67	(0.26, 10.91)
Region	(Europe/North America/Other): North America	America/Asia/Latin				
	Placebo	7/ 24 (29.2)	9.4 (3.7, NE)			
	Alpelisib 300mg	6/ 19 (31.6)	19.4 (5.6, 44.2)	0.467	0.64	(0.20, 2.08)
Region	(Europe/North America/Other): Other	America/Asia/Latin				
	Placebo	2/ 6 (33.3)	7.4 (1.9, NE)			
	Alpelisib 300mg	7/ 18 (38.9)	35.9 (1.9, NE)	0.964	1.08	(0.20, 6.01)
ECOG performance status (0/1): 0						
	Placebo	25/113 (22.1)	30.4 (22.1, NE)			
	Alpelisib 300mg	43/112 (38.4)	30.4 (19.3, 44.2)	0.148	1.45	(0.88, 2.38)
ECOG performance status (0/1): 1						
	Placebo	17/ 58 (29.3)	14.8 (7.4, NE)			
	Alpelisib 300mg	17/ 56 (30.4)	27.7 (17.1, 35.9)	0.162	0.59	(0.28, 1.26)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Primary resistant			--	--	
Placebo	6/ 22 (27.3)	7.4 (1.9, NE)			
Alpelisib 300mg	12/ 23 (52.2)	17.3 (1.9, 19.4)	0.443	1.51	(0.54, 4.26)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Secondary resistant					
Placebo	33/127 (26.0)	24.9 (19.6, NE)			
Alpelisib 300mg	39/119 (32.8)	30.4 (16.7, 44.2)	0.937	1.02	(0.64, 1.64)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Sensitive					
Placebo	2/ 19 (10.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	6/ 20 (30.0)	31.3 (22.1, 38.7)	0.489	1.78	(0.34, 9.28)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): First Line					
Placebo	20/ 89 (22.5)	NE (24.9, NE)			
Alpelisib 300mg	31/ 88 (35.2)	31.3 (22.1, NE)	0.330	1.34	(0.76, 2.37)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): Second Line					
Placebo	22/ 82 (26.8)	19.9 (9.4, 30.4)			
Alpelisib 300mg	28/ 79 (35.4)	19.4 (16.7, 35.9)	0.996	1.00	(0.55, 1.82)

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
		Median Time (95% CI)	--	--	
	Events/N (%)	(months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Adjuvant					
Placebo	22/ 84 (26.2)	25.6 (19.6, NE)			
Alpelisib 300mg	23/ 78 (29.5)	35.9 (30.4, 44.2)	0.554	0.84	(0.46, 1.54)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Neoadjuvant					
Placebo	5/ 22 (22.7)	NE (2.0, NE)			
Alpelisib 300mg	11/ 24 (45.8)	24.9 (1.9, NE)	0.708	1.24	(0.42, 3.67)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): No Prior Use					
Placebo	15/ 65 (23.1)	30.4 (22.1, NE)			
Alpelisib 300mg	26/ 67 (38.8)	17.1 (12.9, 19.4)	0.016	2.33	(1.15, 4.70)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Resistant					
Placebo	18/ 70 (25.7)	25.6 (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	25/ 68 (36.8)	30.4 (5.6, NE)	0.507	1.26	(0.68, 2.33)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Sensitive				
Placebo	2/ 19 (10.5)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	6/ 20 (30.0)	31.3 (22.1, 38.7)	0.489	1.78 (0.34, 9.28)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)				
Placebo	8/ 23 (34.8)	30.4 (1.9, 30.4)		
Alpelisib 300mg	8/ 24 (33.3)	35.9 (2.0, 44.2)	0.703	1.28 (0.39, 4.20)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following metastatic treatment only)				
Placebo	14/ 45 (31.1)	19.6 (9.3, NE)		
Alpelisib 300mg	15/ 41 (36.6)	17.3 (14.3, NE)	0.665	1.20 (0.53, 2.72)

Prior Tamoxifen use (Yes/No): No

Alpelisib (Piqray®)

Seite 498 von 2085

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	32/110 (29.1)	24.9 (19.6, NE)			
Alpelisib 300mg	41/109 (37.6)	19.4 (15.4, 31.3)	0.474	1.20 (0.75, 1.92)	
Prior Tamoxifen use (Yes/No): Yes					
Placebo	10/ 62 (16.1)	30.4 (30.4, NE)			
Alpelisib 300mg	19/ 60 (31.7)	35.9 (22.1, 44.2)	0.612	1.21 (0.55, 2.67)	
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Negative					
Placebo	14/ 38 (36.8)	24.9 (6.0, NE)			
Alpelisib 300mg	18/ 46 (39.1)	24.9 (12.9, NE)	0.975	1.03 (0.49, 2.17)	
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Positive					
Placebo	28/132 (21.2)	NE (22.1, NE)			
Alpelisib 300mg	40/120 (33.3)	30.4 (19.4, 38.7)	0.464	1.20 (0.74, 1.97)	
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Both positive					
Placebo	28/132 (21.2)	NE (22.1, NE)			
Alpelisib 300mg	40/118 (33.9)	30.4 (19.4, 38.7)	0.415	1.23 (0.75, 2.01)	
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Positive Negative					
Placebo	14/ 38 (36.8)	24.9 (6.0, NE)			
Alpelisib 300mg	18/ 46 (39.1)	24.9 (12.9, NE)	0.975	1.03 (0.49, 2.17)	

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
	Events/N (%)			
Number of metastatic sites (<3/>=3): < 3				
Placebo	27/113 (23.9)	NE (24.9, NE)		
Alpelisib 300mg	43/121 (35.5)	30.4 (19.4, 44.2)	0.638	1.13 (0.69, 1.85)
Number of metastatic sites (<3/>=3): >= 3				
Placebo	15/ 59 (25.4)	22.1 (9.2, NE)		
Alpelisib 300mg	17/ 48 (35.4)	17.1 (4.7, 31.3)	0.431	1.34 (0.67, 2.69)
Visceral disease (Yes/No): No				
Placebo	18/ 72 (25.0)	NE (22.1, NE)		
Alpelisib 300mg	30/ 76 (39.5)	30.4 (19.3, 38.7)	0.663	1.15 (0.63, 2.08)
Visceral disease (Yes/No): Yes				
Placebo	24/100 (24.0)	24.9 (19.6, NE)		
Alpelisib 300mg	30/ 93 (32.3)	30.4 (12.9, NE)	0.649	1.14 (0.66, 1.97)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E542K				
Placebo	7/ 29 (24.1)	NE (3.8, NE)		
Alpelisib 300mg	5/ 20 (25.0)	30.4 (5.6, NE)	0.464	0.61 (0.16, 2.39)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E545X				
Placebo	13/ 43 (30.2)	19.9 (9.3, 30.4)		
Alpelisib 300mg	20/ 45 (44.4)	19.4 (5.6, NE)	0.439	1.34 (0.64, 2.78)

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
	Events/N (%)			
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): H1047X				
Placebo	18/ 81 (22.2)	NE (22.1, NE)		
Alpelisib 300mg	31/ 92 (33.7)	31.3 (17.3, 44.2)	0.415	1.29 (0.71, 2.32)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 20				
Placebo	18/ 81 (22.2)	NE (22.1, NE)		
Alpelisib 300mg	31/ 92 (33.7)	31.3 (17.3, 44.2)	0.415	1.29 (0.71, 2.32)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 9				
Placebo	20/ 77 (26.0)	19.9 (9.4, 30.4)		
Alpelisib 300mg	26/ 68 (38.2)	24.9 (14.3, NE)	0.569	1.19 (0.65, 2.17)

1) Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

(2) Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

(3) Hazard Ratio for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

(4) based on Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/eff/ger_t112_01i.sas@@/main/2 06MAY20:07:09

Final

4.7.4.7 Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – 2. Datenschnitt**4.7.4.7.1 Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse: 2. Datenschnitt**

Table 11.4-1i
Time to first any grade adverse event by treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

					Log-rank test [a]	Cox model [a]		
					--	--		
					Median (95% months) [b]	Time CI	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
					Events/N (%)	p-value		
Lung and/or Liver metastases (Present)	Placebo qd + Fulv				76/ 85 (89.4)	0.5 (0.3, 0.7)		
	Alpelisib 300mg qd + Fulv				83/ 84 (98.8)	0.2 (0.1, 0.3)	<0.001	2.90 (2.04, 4.13)
Lung and/or Liver metastases (Absent)	Placebo qd + Fulv				78/ 86 (90.7)	0.5 (0.3, 0.5)		
	Alpelisib 300mg qd + Fulv				85/ 85 (100)	0.3 (0.1, 0.3)	<0.001	2.29 (1.64, 3.20)
Presence of lung metastases (Yes)	Placebo qd + Fulv				62/ 68 (91.2)	0.5 (0.4, 0.7)		
	Alpelisib 300mg qd + Fulv				57/ 57 (100)	0.1 (0.1, 0.3)	<0.001	3.40 (2.23, 5.18)
Presence of lung metastases (No)	Placebo qd + Fulv				92/103 (89.3)	0.5 (0.3, 0.5)		
	Alpelisib 300mg qd + Fulv				111/112 (99.1)	0.3 (0.2, 0.3)	<0.001	2.26 (1.67, 3.06)

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

				Log-rank test [a]		Cox model [a]
			Median (95% months) [b]	Time CI	--	--
		Events/N (%)		p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of liver metastases (Yes)	Placebo qd + Fulv	47/ 53 (88.7)	0.5 (0.3, 0.9)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	48/ 49 (98.0)	0.2 (0.1, 0.3)	<0.001	2.82	(1.77, 4.51)
Presence of liver metastases (No)	Placebo qd + Fulv	107/118 (90.7)	0.5 (0.3, 0.5)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	120/120 (100)	0.2 (0.2, 0.3)	<0.001	2.43	(1.82, 3.23)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use)	Placebo qd + Fulv	11/ 11 (100)	0.1 (0.0, 0.5)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 9 (100)	0.1 (0.0, 0.2)	0.449	1.52	(0.54, 4.26)
Prior CDK4/6 inhibitor (No prior use)	Placebo qd + Fulv	143/160 (89.4)	0.5 (0.4, 0.5)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	159/160 (99.4)	0.2 (0.2, 0.3)	<0.001	2.64	(2.06, 3.39)
PTEN loss of expression (Yes)	Placebo qd + Fulv	10/ 14 (71.4)	1.0 (0.1, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 6 (100)	0.3 (0.1, 0.5)	0.079	3.41	(0.83, 14.01)
PTEN loss of expression (No)	Placebo qd + Fulv	143/156 (91.7)	0.5 (0.4, 0.5)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	162/163 (99.4)	0.2 (0.1, 0.3)	<0.001	2.51	(1.95, 3.21)
Age (<65 Years)	Placebo qd + Fulv	78/ 88 (88.6)	0.5 (0.3, 0.5)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	95/ 95 (100)	0.2 (0.1, 0.3)	<0.001	2.52	(1.81, 3.50)
Age (>=65 Years)	Placebo qd + Fulv	76/ 83 (91.6)	0.5 (0.3, 0.6)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	73/ 74 (98.6)	0.2 (0.1, 0.3)	<0.001	2.83	(1.94, 4.14)

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

		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					-- p-value	Hazard ratio [c]	-- 95% CI [d]
Age (<75 Years)	Placebo qd + Fulv	130/145 (89.7)	0.5 (0.4, 0.5)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	148/149 (99.3)	0.2 (0.1, 0.3)		<0.001	2.56	(1.97, 3.32)
Age (>=75 Years)	Placebo qd + Fulv	24/ 26 (92.3)	0.5 (0.2, 1.0)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	20/ 20 (100)	0.3 (0.1, 0.3)		0.002	3.04	(1.44, 6.39)
Race (Asian)	Placebo qd + Fulv	35/ 40 (87.5)	0.5 (0.3, 0.9)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	34/ 34 (100)	0.2 (0.1, 0.3)		<0.001	3.22	(1.84, 5.61)
Race (White)	Placebo qd + Fulv	98/108 (90.7)	0.5 (0.4, 0.5)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	116/117 (99.1)	0.3 (0.2, 0.3)		<0.001	2.44	(1.81, 3.30)
Race (Other)	Placebo qd + Fulv	18/ 20 (90.0)	0.4 (0.0, 0.9)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	17/ 17 (100)	0.1 (0.0, 0.3)		0.011	2.84	(1.23, 6.56)
Region(Europe)	Placebo qd + Fulv	76/ 86 (88.4)	0.5 (0.3, 0.5)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	86/ 86 (100)	0.3 (0.1, 0.3)		<0.001	2.38	(1.69, 3.34)
Region(North America)	Placebo qd + Fulv	24/ 24 (100)	0.3 (0.0, 0.5)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	18/ 19 (94.7)	0.1 (0.0, 0.3)		0.520	1.21	(0.63, 2.34)
Region(Asia)	Placebo qd + Fulv	33/ 38 (86.8)	0.5 (0.3, 1.0)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	32/ 32 (100)	0.2 (0.1, 0.3)		<0.001	3.31	(1.85, 5.93)
Region(Latin America)	Placebo qd + Fulv	15/ 17 (88.2)	1.4 (0.3, 7.3)				

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

				Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				--	--		
				Median (95% months) [b]	Time CI	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
				Events/N (%)	p-value		
Region(Other)	Alpelisib 300mg qd + Fulv		14/ 14 (100)	0.3 (0.1, 0.4)	0.003	4.80	(1.59, 14.45)
	Placebo qd + Fulv		6/ 6 (100)	0.6 (0.0, 3.7)			
ECOG performance status (0)	Alpelisib 300mg qd + Fulv		18/ 18 (100)	0.1 (0.1, 0.3)	0.049	4.26	(0.89, 20.37)
	Placebo qd + Fulv		99/113 (87.6)	0.5 (0.4, 0.8)			
ECOG performance status (1)	Alpelisib 300mg qd + Fulv		111/112 (99.1)	0.2 (0.2, 0.3)	<0.001	2.66	(1.97, 3.59)
	Placebo qd + Fulv		54/ 57 (94.7)	0.5 (0.2, 0.5)			
Endocrine status (Primary resistant)	Alpelisib 300mg qd + Fulv		56/ 56 (100)	0.1 (0.1, 0.3)	<0.001	2.51	(1.61, 3.90)
	Placebo qd + Fulv		21/ 22 (95.5)	0.3 (0.1, 0.5)			
Endocrine status (Secondary resistant)	Alpelisib 300mg qd + Fulv		23/ 23 (100)	0.2 (0.1, 0.3)	0.105	1.71	(0.86, 3.41)
	Placebo qd + Fulv		116/127 (91.3)	0.5 (0.4, 0.6)			
Endocrine status (Sensitive)	Alpelisib 300mg qd + Fulv		119/119 (100)	0.2 (0.1, 0.3)	<0.001	2.80	(2.10, 3.73)
	Placebo qd + Fulv		16/ 19 (84.2)	0.4 (0.1, 1.0)			
Line of adv. anti-cancer treatment (First line)	Alpelisib 300mg qd + Fulv		20/ 20 (100)	0.3 (0.1, 0.3)	0.081	1.86	(0.92, 3.76)
	Placebo qd + Fulv		81/ 89 (91.0)	0.5 (0.4, 0.9)			

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

					Log-rank test [a]	Cox model [a]		
					--	--		
					Median (95% months) [b]	Time CI	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
					Events/N (%)	p-value		
Line of adv. anti-cancer treatment (Second line)		Alpelisib 300mg qd + Fulv		+ 88/ 88 (100)	0.3 (0.2, 0.3)	<0.001	2.53	(1.81, 3.55)
		Placebo qd + Fulv		72/ 81 (88.9)	0.4 (0.3, 0.5)			
Prior chemotherapy use (Adjuvant)		Alpelisib 300mg qd + Fulv		+ 78/ 79 (98.7)	0.2 (0.1, 0.3)	<0.001	2.71	(1.89, 3.89)
		Placebo qd + Fulv		74/ 83 (89.2)	0.5 (0.3, 1.0)			
Prior chemotherapy use (Neoadjuvant)		Alpelisib 300mg qd + Fulv		+ 77/ 78 (98.7)	0.2 (0.1, 0.3)	<0.001	2.94	(2.03, 4.25)
		Placebo qd + Fulv		20/ 22 (90.9)	0.5 (0.2, 0.7)			
Prior chemotherapy use (No Prior Use)		Alpelisib 300mg qd + Fulv		+ 24/ 24 (100)	0.2 (0.1, 0.3)	0.043	1.96	(1.03, 3.72)
		Placebo qd + Fulv		59/ 65 (90.8)	0.5 (0.3, 0.6)			
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive)		Alpelisib 300mg qd + Fulv		+ 67/ 67 (100)	0.2 (0.1, 0.3)	<0.001	2.50	(1.67, 3.75)
		Placebo qd + Fulv		16/ 19 (84.2)	0.4 (0.1, 1.0)			
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine resistant)		Alpelisib 300mg qd + Fulv		+ 20/ 20 (100)	0.3 (0.1, 0.3)	0.081	1.86	(0.92, 3.76)
		Placebo qd + Fulv		65/ 70 (92.9)	0.5 (0.5, 0.9)			

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

					Log-rank test [a]	Cox model [a]		
					--	--		
					Median (95% months) [b]	Time CI	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
					Events/N (%)	p-value		
Endocr. Status & Line of Therapy (2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	68/ 68 (100)	0.2 (0.1, 0.3)	<0.001	2.62	(1.79, 3.85)		
	Placebo qd + Fulv	19/ 23 (82.6)	0.4 (0.3, 1.0)					
Endocr. Status & Line of Therapy (2L: PD post metastatic Tx only)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	24/ 24 (100)	0.2 (0.1, 0.3)	<0.001	3.78	(1.77, 8.09)		
	Placebo qd + Fulv	42/ 45 (93.3)	0.4 (0.1, 0.5)					
Prior Tamoxifen use (Yes)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	41/ 41 (100)	0.1 (0.1, 0.2)	<0.001	2.59	(1.57, 4.28)		
	Placebo qd + Fulv	52/ 61 (85.2)	0.5 (0.3, 0.8)					
Prior Tamoxifen use (No)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	60/ 60 (100)	0.2 (0.1, 0.3)	<0.001	2.65	(1.75, 4.00)		
	Placebo qd + Fulv	102/110 (92.7)	0.5 (0.3, 0.5)					
Progesterone receptor status (Positive)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	108/109 (99.1)	0.2 (0.1, 0.3)	<0.001	2.39	(1.77, 3.23)		
	Placebo qd + Fulv	120/131 (91.6)	0.5 (0.4, 0.5)					
Progesterone receptor status (Negative)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	119/120 (99.2)	0.2 (0.1, 0.3)	<0.001	2.42	(1.84, 3.19)		
	Placebo qd + Fulv	32/ 38 (84.2)	0.4 (0.2, 2.5)					
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	46/ 46 (100)	0.2 (0.1, 0.3)	<0.001	2.92	(1.70, 5.04)		

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

				Log-rank test [a]	Cox model [a]	
			Median (95% months) [b]	-- p-value	Hazard ratio [c]	-- 95% CI [d]
		Events/N (%)	Time CI			
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive)	Placebo qd + Fulv	120/131 (91.6)	0.5 (0.4, 0.5)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	117/118 (99.2)	0.2 (0.1, 0.3)	<0.001	2.43	(1.84, 3.22)
Estr. & Porgest. receptor status (Positive negative)	Placebo qd + Fulv	32/ 38 (84.2)	0.4 (0.2, 2.5)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	46/ 46 (100)	0.2 (0.1, 0.3)	<0.001	2.92	(1.70, 5.04)
Number of metastatic sites (<3)	Placebo qd + Fulv	100/112 (89.3)	0.5 (0.3, 0.5)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	120/121 (99.2)	0.3 (0.2, 0.3)	<0.001	2.42	(1.80, 3.25)
Number of metastatic sites (>=3)	Placebo qd + Fulv	54/ 59 (91.5)	0.5 (0.3, 0.5)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	48/ 48 (100)	0.1 (0.1, 0.2)	<0.001	3.62	(2.27, 5.78)
Visceral disease (Yes)	Placebo qd + Fulv	88/ 99 (88.9)	0.5 (0.4, 0.7)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	92/ 93 (98.9)	0.2 (0.1, 0.3)	<0.001	2.95	(2.12, 4.11)
Visceral disease (No)	Placebo qd + Fulv	66/ 72 (91.7)	0.4 (0.3, 0.5)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	76/ 76 (100)	0.3 (0.2, 0.3)	<0.001	2.07	(1.45, 2.96)
PIK3CA Mutation (E542K)	Placebo qd + Fulv	26/ 29 (89.7)	0.4 (0.2, 0.8)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	20/ 20 (100)	0.3 (0.1, 0.3)	0.061	1.88	(0.97, 3.62)
PIK3CA Mutation (E545X)	Placebo qd + Fulv	38/ 43 (88.4)	1.0 (0.4, 3.4)			

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

				Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a] -- p-value	Hazard ratio [c]	Cox model [a] -- 95% CI [d]
PIK3CA Mutation (H1047X)	Alpelisib 300mg qd + Fulv		45/ 45 (100)	0.3 (0.2, 0.3)		<0.001	3.78	(2.21, 6.46)	
	Placebo qd + Fulv		73/ 80 (91.3)	0.5 (0.3, 0.5)					
PIK4CA Mutation by location (Exon 9)	Alpelisib 300mg qd + Fulv		91/ 92 (98.9)	0.2 (0.1, 0.3)		<0.001	2.43	(1.74, 3.40)	
	Placebo qd + Fulv		69/ 77 (89.6)	0.5 (0.3, 1.0)					
PIK4CA Mutation by location (Exon 20)	Alpelisib 300mg qd + Fulv		68/ 68 (100)	0.3 (0.2, 0.3)		<0.001	2.50	(1.71, 3.65)	
	Placebo qd + Fulv		73/ 80 (91.3)	0.5 (0.3, 0.5)					
	Alpelisib 300mg qd + Fulv		91/ 92 (98.9)	0.2 (0.1, 0.3)		<0.001	2.43	(1.74, 3.40)	

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_01i.sas@@/main/1 22MAY20:15:45

Final

4.7.4.7.2 Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4): 2. Datenschnitt

Table 11.4-2i
Time to first grade 3/4 adverse event by treatment in subgroup i
(Safety Set, PIK3CA mutant cohort)

				Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a] -- p-value	Hazard ratio [c]	Cox model [a] -- 95% CI [d]
Lung and/or Liver metastases (Present)	Placebo	qd + Fulv		30/ 85 (35.3)	NE (11.7, NE)				
	Alpelisib 300mg	qd + Fulv		70/ 84 (83.3)	1.0 (0.5, 1.6)		<0.001	3.88	(2.52, 5.98)
Lung and/or Liver metastases (Absent)	Placebo	qd + Fulv		28/ 86 (32.6)	NE (18.6, NE)				
	Alpelisib 300mg	qd + Fulv		68/ 85 (80.0)	0.8 (0.5, 1.4)		<0.001	4.19	(2.69, 6.53)
Presence of lung metastases (Yes)	Placebo	qd + Fulv		26/ 68 (38.2)	21.6 (9.7, NE)				
	Alpelisib 300mg	qd + Fulv		47/ 57 (82.5)	1.0 (0.4, 2.8)		<0.001	3.92	(2.36, 6.52)
Presence of lung metastases (No)	Placebo	qd + Fulv		32/103 (31.1)	NE (24.8, NE)				
	Alpelisib 300mg	qd + Fulv		91/112 (81.3)	0.9 (0.6, 1.1)		<0.001	4.30	(2.86, 6.47)

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

					Log-rank test [a]		Cox model [a]
		Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	-- p-value	Hazard ratio [c]	-- 95% CI [d]
Presence of liver metastases (Yes)	Placebo qd + Fulv	17/ 53 (32.1)	NE (9.7, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	42/ 49 (85.7)	1.0 (0.5, 2.5)		<0.001	4.13	(2.33, 7.31)
Presence of liver metastases (No)	Placebo qd + Fulv	41/118 (34.7)	NE (18.6, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	96/120 (80.0)	0.9 (0.5, 1.4)		<0.001	3.82	(2.64, 5.53)
Bone lesions only (Yes)	Placebo qd + Fulv	13/ 35 (37.1)	NE (4.0, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	34/ 42 (81.0)	0.8 (0.4, 1.3)		<0.001	3.80	(1.99, 7.25)
Bone lesions only (No)	Placebo qd + Fulv	45/136 (33.1)	24.8 (18.6, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	104/127 (81.9)	1.0 (0.5, 1.4)		<0.001	4.08	(2.86, 5.82)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use)	Placebo qd + Fulv	5/ 11 (45.5)	4.0 (0.9, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 9 (77.8)	0.4 (0.3, 7.0)		0.123	2.45	(0.76, 7.94)
Prior CDK4/6 inhibitor (No prior use)	Placebo qd + Fulv	53/160 (33.1)	NE (18.6, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	131/160 (81.9)	1.0 (0.7, 1.3)		<0.001	4.17	(3.02, 5.76)
PTEN loss of expression (Yes)	Placebo qd + Fulv	3/ 14 (21.4)	NE (4.9, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 6 (83.3)	0.5 (0.3, NE)		0.045	4.40	(0.93, 20.87)
PTEN loss of expression (No)	Placebo qd + Fulv	54/156 (34.6)	NE (18.6, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	133/163 (81.6)	1.0 (0.6, 1.3)		<0.001	3.94	(2.86, 5.43)

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

		Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age (<65 Years)	Placebo qd + Fulv	27/ 88 (30.7)	NE (18.6, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	73/ 95 (76.8)	1.0 (0.5, 2.3)		<0.001	3.79	(2.43, 5.91)
Age (>=65 Years)	Placebo qd + Fulv	31/ 83 (37.3)	24.8 (9.4, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	65/ 74 (87.8)	0.8 (0.5, 1.0)		<0.001	4.52	(2.89, 7.05)
Age (<75 Years)	Placebo qd + Fulv	52/145 (35.9)	24.8 (11.7, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	120/149 (80.5)	1.0 (0.5, 1.4)		<0.001	3.54	(2.55, 4.91)
Age (>=75 Years)	Placebo qd + Fulv	6/ 26 (23.1)	NE (6.4, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	18/ 20 (90.0)	0.9 (0.5, 1.1)		<0.001	11.45	(3.79, 34.63)
Race (Asian)	Placebo qd + Fulv	10/ 40 (25.0)	NE (21.6, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	28/ 34 (82.4)	0.4 (0.4, 1.0)		<0.001	7.15	(3.23, 15.84)
Race (White)	Placebo qd + Fulv	36/108 (33.3)	NE (9.4, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	95/117 (81.2)	1.0 (0.6, 2.1)		<0.001	3.77	(2.56, 5.56)
Race (Other)	Placebo qd + Fulv	10/ 20 (50.0)	11.7 (1.9, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/ 17 (82.4)	1.0 (0.3, 2.6)		0.014	2.92	(1.21, 7.04)
Region(Europe)	Placebo qd + Fulv	31/ 86 (36.0)	NE (6.4, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	71/ 86 (82.6)	1.0 (0.7, 2.1)		<0.001	3.71	(2.41, 5.71)
Region(North America)	Placebo qd + Fulv	10/ 24 (41.7)	24.8 (1.5, NE)				

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

				Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a] p-value	Hazard ratio [c]	Cox model [a] 95% CI [d]
			Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/ 19 (78.9)	1.4 (0.4, 7.4)		0.065	2.23	(0.93, 5.35)
Region(Asia)			Placebo qd + Fulv	9/ 38 (23.7)	NE (21.6, NE)				
			Alpelisib 300mg qd + Fulv	26/ 32 (81.3)	0.4 (0.4, 1.0)		<0.001	7.49	(3.22, 17.39)
Region(Latin America)			Placebo qd + Fulv	6/ 17 (35.3)	NE (2.8, NE)				
			Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/ 14 (71.4)	0.7 (0.3, NE)		0.007	4.86	(1.42, 16.58)
Region(Other)			Placebo qd + Fulv	2/ 6 (33.3)	12.8 (3.2, 12.8)				
			Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/ 18 (88.9)	0.9 (0.4, 4.6)		0.006	10.40	(1.33, 81.20)
ECOG performance status (0)			Placebo qd + Fulv	33/113 (29.2)	NE (21.6, NE)				
			Alpelisib 300mg qd + Fulv	88/112 (78.6)	1.0 (0.6, 1.6)		<0.001	4.46	(2.98, 6.69)
ECOG performance status (1)			Placebo qd + Fulv	24/ 57 (42.1)	NE (4.0, NE)				
			Alpelisib 300mg qd + Fulv	49/ 56 (87.5)	0.9 (0.5, 1.1)		<0.001	3.54	(2.13, 5.87)
Endocrine status (Primary resistant)			Placebo qd + Fulv	11/ 22 (50.0)	6.4 (1.4, 24.8)				
			Alpelisib 300mg qd + Fulv	17/ 23 (73.9)	1.0 (0.4, 7.2)		0.321	1.51	(0.66, 3.46)
Endocrine status (Secondary resistant)			Placebo qd + Fulv	39/127 (30.7)	NE (21.6, NE)				
			Alpelisib 300mg qd + Fulv	99/119 (83.2)	0.9 (0.5, 1.1)		<0.001	4.83	(3.32, 7.03)

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

					Log-rank test [a]		Cox model [a]	
				Median (95% months) [b]	Time CI	--	--	
		Events/N (%)				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocrine status (Sensitive)	Placebo qd + Fulv	7/ 19 (36.8)		NE (1.5, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/ 20 (80.0)		0.5 (0.3, 5.6)		0.002	4.43	(1.65, 11.88)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line)	Placebo qd + Fulv	32/ 89 (36.0)		NE (18.6, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	70/ 88 (79.5)		1.0 (0.6, 1.4)		<0.001	3.56	(2.33, 5.43)
Line of adv. anti-cancer treatment (Second line)	Placebo qd + Fulv	25/ 81 (30.9)		NE (11.7, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	67/ 79 (84.8)		0.7 (0.5, 1.4)		<0.001	5.23	(3.24, 8.43)
Prior chemotherapy use (Adjuvant)	Placebo qd + Fulv	29/ 83 (34.9)		24.8 (12.8, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	57/ 78 (73.1)		1.0 (0.9, 4.6)		<0.001	2.99	(1.89, 4.72)
Prior chemotherapy use (Neoadjuvant)	Placebo qd + Fulv	7/ 22 (31.8)		NE (1.5, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	22/ 24 (91.7)		0.6 (0.4, 2.4)		0.003	3.45	(1.46, 8.16)
Prior chemotherapy use (No Prior Use)	Placebo qd + Fulv	22/ 65 (33.8)		NE (9.4, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	59/ 67 (88.1)		0.5 (0.4, 1.1)		<0.001	5.71	(3.44, 9.48)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive)	Placebo qd + Fulv	7/ 19 (36.8)		NE (1.5, NE)				

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

				Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				--	--		
				Median (95% months) [b]	Time CI	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
				Events/N (%)	p-value		
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine resistant)	Alpelisib 300mg qd + Fulv			16/ 20 (80.0)	0.002	4.43	(1.65, 11.88)
	Placebo qd + Fulv			25/ 70 (35.7)			
Endocr. Status & Line of Therapy (2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx)	Alpelisib 300mg qd + Fulv			54/ 68 (79.4)	<0.001	3.54	(2.19, 5.73)
	Placebo qd + Fulv			7/ 23 (30.4)			
Endocr. Status & Line of Therapy (2L: PD post metastatic Tx only)	Alpelisib 300mg qd + Fulv			20/ 24 (83.3)	0.003	3.53	(1.47, 8.48)
	Placebo qd + Fulv			14/ 45 (31.1)			
Prior Tamoxifen use (Yes)	Alpelisib 300mg qd + Fulv			36/ 41 (87.8)	<0.001	8.22	(4.09, 16.53)
	Placebo qd + Fulv			17/ 61 (27.9)			
Prior Tamoxifen use (No)	Alpelisib 300mg qd + Fulv			49/ 60 (81.7)	<0.001	4.21	(2.38, 7.42)
	Placebo qd + Fulv			41/110 (37.3)			
Progesterone receptor status (Positive)	Alpelisib 300mg qd + Fulv			89/109 (81.7)	<0.001	4.08	(2.80, 5.94)
	Placebo qd + Fulv			47/131 (35.9)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv			96/120 (80.0)	<0.001	3.74	(2.63, 5.32)

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

					Median	Time	Log-rank	Cox model [a]	
				Events/N (%)	(95%	CI)	--	--	
					(months) [b]		p-value	Hazard	95% CI [d]
								ratio [c]	
Progesterone receptor status (Negative)	Placebo	qd + Fulv		11/ 38 (28.9)	NE (8.2, NE)				
	Alpelisib 300mg	qd + Fulv		40/ 46 (87.0)	0.9 (0.4, 2.5)	<0.001	4.62	(2.34, 9.11)	
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive)	Placebo	qd + Fulv		47/131 (35.9)	24.8 (11.7, NE)				
	Alpelisib 300mg	qd + Fulv		94/118 (79.7)	0.9 (0.5, 1.3)	<0.001	3.70	(2.59, 5.27)	
Estr. & Porgest. receptor status (Positive negative)	Placebo	qd + Fulv		11/ 38 (28.9)	NE (8.2, NE)				
	Alpelisib 300mg	qd + Fulv		40/ 46 (87.0)	0.9 (0.4, 2.5)	<0.001	4.62	(2.34, 9.11)	
Number of metastatic sites (<3)	Placebo	qd + Fulv		32/112 (28.6)	NE (24.8, NE)				
	Alpelisib 300mg	qd + Fulv		99/121 (81.8)	0.9 (0.6, 1.1)	<0.001	5.00	(3.34, 7.48)	
Number of metastatic sites (>=3)	Placebo	qd + Fulv		26/ 59 (44.1)	12.8 (6.3, NE)				
	Alpelisib 300mg	qd + Fulv		39/ 48 (81.3)	1.2 (0.4, 2.8)	<0.001	3.18	(1.88, 5.39)	
Visceral disease (Yes)	Placebo	qd + Fulv		35/ 99 (35.4)	21.6 (11.7, NE)				
	Alpelisib 300mg	qd + Fulv		76/ 93 (81.7)	1.0 (0.5, 1.6)	<0.001	3.82	(2.54, 5.76)	
Visceral disease (No)	Placebo	qd + Fulv		23/ 72 (31.9)	NE (9.4, NE)				
	Alpelisib 300mg	qd + Fulv		62/ 76 (81.6)	0.9 (0.5, 1.4)	<0.001	4.31	(2.65, 6.99)	
PIK3CA Mutation (E542K)	Placebo	qd + Fulv		15/ 29 (51.7)	6.4 (1.9, NE)				

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

				Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				--	--	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Events/N (%)				Median (95% (months) [b]	Time CI	
	Alpelisib 300mg qd + Fulv		17/ 20 (85.0)	1.0 (0.4, 3.4)	<0.001	3.64 (1.67, 7.94)
PIK3CA Mutation (E545X)	Placebo qd + Fulv		9/ 43 (20.9)	NE (12.8, NE)		
	Alpelisib 300mg qd + Fulv		40/ 45 (88.9)	0.5 (0.4, 0.9)	<0.001	8.64 (4.12, 18.10)
PIK3CA Mutation (H1047X)	Placebo qd + Fulv		26/ 80 (32.5)	NE (18.6, NE)		
	Alpelisib 300mg qd + Fulv		70/ 92 (76.1)	1.0 (0.8, 2.6)	<0.001	3.81 (2.39, 6.10)
PIK4CA Mutation by location (Exon 9)	Placebo qd + Fulv		26/ 77 (33.8)	NE (11.7, NE)		
	Alpelisib 300mg qd + Fulv		60/ 68 (88.2)	0.5 (0.5, 1.1)	<0.001	5.21 (3.24, 8.37)
PIK4CA Mutation by location (Exon 20)	Placebo qd + Fulv		26/ 80 (32.5)	NE (18.6, NE)		
	Alpelisib 300mg qd + Fulv		70/ 92 (76.1)	1.0 (0.8, 2.6)	<0.001	3.81 (2.39, 6.10)

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_02i.sas@@/main/1 22MAY20:15:43

Final

4.7.4.7.3 Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: 2. Datenschnitt

Table 11.4-3i
Time to first serious adverse event by treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Lung and/or Liver metastases (Present)	Placebo qd + Fulv	17/ 85 (20.0)	NE (18.6, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	32/ 84 (38.1)	27.6 (9.0, NE)		0.028	1.92	(1.06, 3.47)
Lung and/or Liver metastases (Absent)	Placebo qd + Fulv	17/ 86 (19.8)	NE (21.9, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	33/ 85 (38.8)	27.3 (17.0, NE)		0.018	2.01	(1.11, 3.61)
Presence of lung metastases (Yes)	Placebo qd + Fulv	16/ 68 (23.5)	NE (18.6, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	23/ 57 (40.4)	27.6 (7.4, NE)		0.047	1.92	(1.00, 3.70)
Presence of lung metastases (No)	Placebo qd + Fulv	18/103 (17.5)	NE (21.9, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	42/112 (37.5)	27.3 (17.0, NE)		0.006	2.15	(1.23, 3.75)
Presence of liver metastases (Yes)	Placebo qd + Fulv	9/ 53 (17.0)	NE (9.7, NE)				

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

				Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a] -- p-value	Hazard ratio [c]	Cox model [a] -- 95% CI [d]
Presence of liver metastases (No)	Alpelisib 300mg qd + Fulv			18/ 49 (36.7)	27.6 (8.2, NE)		0.116	1.92	(0.84, 4.38)
	Placebo qd + Fulv			25/118 (21.2)	NE (21.9, NE)				
Bone lesions only (Yes)	Alpelisib 300mg qd + Fulv			47/120 (39.2)	27.3 (17.0, NE)		0.007	1.92	(1.18, 3.13)
	Placebo qd + Fulv			8/ 35 (22.9)	NE (20.1, NE)				
Bone lesions only (No)	Alpelisib 300mg qd + Fulv			15/ 42 (35.7)	27.3 (17.0, NE)		0.192	1.76	(0.75, 4.15)
	Placebo qd + Fulv			26/136 (19.1)	NE (29.6, NE)				
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use)	Alpelisib 300mg qd + Fulv			50/127 (39.4)	27.6 (11.1, 39.5)		0.003	2.06	(1.28, 3.32)
	Placebo qd + Fulv			2/ 11 (18.2)	NE (1.4, NE)				
Prior CDK4/6 inhibitor (No prior use)	Alpelisib 300mg qd + Fulv			3/ 9 (33.3)	NE (0.3, NE)		0.899	1.13	(0.18, 7.25)
	Placebo qd + Fulv			32/160 (20.0)	NE (21.9, NE)				
PTEN loss of expression (Yes)	Alpelisib 300mg qd + Fulv			62/160 (38.8)	27.3 (17.0, NE)		0.001	2.02	(1.32, 3.09)
	Placebo qd + Fulv			1/ 14 (7.1)	NE (NE, NE)				
PTEN loss of expression (No)	Alpelisib 300mg qd + Fulv			3/ 6 (50.0)	27.6 (0.3, 39.5)		0.401	3.46	(0.17, 70.85)
	Placebo qd + Fulv			32/156 (20.5)	NE (21.9, NE)				
Age (<65 Years)	Alpelisib 300mg qd + Fulv			62/163 (38.0)	27.3 (13.1, NE)		0.002	1.97	(1.28, 3.02)
	Placebo qd + Fulv			15/ 88 (17.0)	NE (21.6, NE)				

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

						Log-rank test [a]		Cox model [a]	
				Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	Alpelisib 300mg qd + Fulv			31/ 95 (32.6)	39.5 (22.7, NE)		0.074	1.75	(0.94, 3.26)
Age (>=65 Years)	Placebo qd + Fulv			19/ 83 (22.9)	NE (18.6, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv			34/ 74 (45.9)	13.0 (7.0, NE)		0.004	2.26	(1.28, 3.98)
Age (<75 Years)	Placebo qd + Fulv			30/145 (20.7)	NE (21.6, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv			55/149 (36.9)	27.6 (18.7, NE)		0.022	1.68	(1.08, 2.64)
Age (>=75 Years)	Placebo qd + Fulv			4/ 26 (15.4)	NE (18.6, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv			10/ 20 (50.0)	7.0 (0.9, NE)		0.002	6.44	(1.70, 24.44)
Race (Asian)	Placebo qd + Fulv			4/ 40 (10.0)	NE (21.6, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv			12/ 34 (35.3)	NE (5.3, NE)		0.015	3.75	(1.20, 11.67)
Race (White)	Placebo qd + Fulv			22/108 (20.4)	NE (20.1, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv			46/117 (39.3)	27.3 (13.1, NE)		0.027	1.77	(1.06, 2.96)
Race (Other)	Placebo qd + Fulv			6/ 20 (30.0)	NE (11.2, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv			6/ 17 (35.3)	18.7 (1.4, NE)		0.770	1.19	(0.38, 3.74)
Region(Europe)	Placebo qd + Fulv			17/ 86 (19.8)	NE (20.1, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv			34/ 86 (39.5)	22.7 (13.0, 39.5)		0.022	1.96	(1.09, 3.51)
Region(North America)	Placebo qd + Fulv			6/ 24 (25.0)	29.6 (8.4, 29.6)				

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

				Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				--	--		
				Median (95% months) [b]	Time CI	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
				Events/N (%)	p-value		
			Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 19 (31.6)	25.5 (7.4, NE)	0.554	1.46 (0.41, 5.17)
Region(Asia)			Placebo qd + Fulv	4/ 38 (10.5)	NE (21.6, NE)		
			Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/ 32 (37.5)	NE (1.2, NE)	0.014	3.82 (1.23, 11.88)
Region(Latin America)			Placebo qd + Fulv	5/ 17 (29.4)	NE (11.2, NE)		
			Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 14 (28.6)	27.6 (1.1, NE)	0.881	1.13 (0.24, 5.25)
Region(Other)			Placebo qd + Fulv	2/ 6 (33.3)	12.8 (3.2, 12.8)		
			Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 18 (50.0)	9.0 (3.2, NE)	0.189	3.73 (0.45, 30.57)
ECOG performance status (0)			Placebo qd + Fulv	23/113 (20.4)	NE (21.9, NE)		
			Alpelisib 300mg qd + Fulv	41/112 (36.6)	25.5 (13.1, NE)	0.012	1.91 (1.14, 3.18)
ECOG performance status (1)			Placebo qd + Fulv	11/ 57 (19.3)	NE (18.6, NE)		
			Alpelisib 300mg qd + Fulv	24/ 56 (42.9)	27.3 (7.0, NE)	0.041	2.12 (1.02, 4.43)
Endocrine status (Primary resistant)			Placebo qd + Fulv	5/ 22 (22.7)	29.6 (6.4, 29.6)		
			Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 23 (30.4)	NE (8.2, NE)	0.440	1.64 (0.47, 5.78)
Endocrine status (Secondary resistant)			Placebo qd + Fulv	27/127 (21.3)	NE (21.2, NE)		
			Alpelisib 300mg qd + Fulv	50/119 (42.0)	25.5 (10.6, NE)	0.003	2.03 (1.27, 3.25)

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

					Log-rank test [a]		Cox model [a]	
				Median (95% months) [b]	Time CI	--	--	
		Events/N (%)				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocrine status (Sensitive)	Placebo qd + Fulv	2/ 19 (10.5)		NE (NE, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 20 (30.0)		NE (1.6, NE)		0.121	3.33	(0.66, 16.67)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line)	Placebo qd + Fulv	18/ 89 (20.2)		NE (29.6, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	31/ 88 (35.2)		NE (17.0, NE)		0.038	1.83	(1.02, 3.28)
Line of adv. anti-cancer treatment (Second line)	Placebo qd + Fulv	15/ 81 (18.5)		21.6 (20.1, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	33/ 79 (41.8)		25.5 (8.2, 39.5)		0.010	2.22	(1.19, 4.11)
Prior chemotherapy use (Adjuvant)	Placebo qd + Fulv	15/ 83 (18.1)		NE (21.9, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	26/ 78 (33.3)		NE (17.0, NE)		0.089	1.74	(0.91, 3.33)
Prior chemotherapy use (Neoadjuvant)	Placebo qd + Fulv	5/ 22 (22.7)		NE (6.4, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/ 24 (50.0)		13.0 (1.6, NE)		0.448	1.50	(0.51, 4.40)
Prior chemotherapy use (No Prior Use)	Placebo qd + Fulv	14/ 65 (21.5)		NE (20.1, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	27/ 67 (40.3)		25.5 (7.0, 39.5)		0.007	2.46	(1.26, 4.82)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive)	Placebo qd + Fulv	2/ 19 (10.5)		NE (NE, NE)				

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

					Log-rank test [a]	Cox model [a]			
					--	--			
					Median (95% months) [b]	Time CI	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
					Events/N (%)	p-value			
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine resistant)	Alpelisib 300mg qd + Fulv			6/ 20 (30.0)	NE (1.6, NE)	0.121	3.33	(0.66, 16.67)	
	Placebo qd + Fulv			16/ 70 (22.9)	29.6 (18.6, NE)				
Endocr. Status & Line of Therapy (2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx)	Alpelisib 300mg qd + Fulv			25/ 68 (36.8)	27.3 (10.6, NE)	0.111	1.66	(0.88, 3.12)	
	Placebo qd + Fulv			2/ 23 (8.7)	NE (12.8, NE)				
Endocr. Status & Line of Therapy (2L: PD post metastatic Tx only)	Alpelisib 300mg qd + Fulv			10/ 24 (41.7)	27.6 (7.0, NE)	0.033	4.59	(0.99, 21.18)	
	Placebo qd + Fulv			11/ 45 (24.4)	21.2 (11.2, NE)				
Prior Tamoxifen use (Yes)	Alpelisib 300mg qd + Fulv			18/ 41 (43.9)	39.5 (4.2, 39.5)	0.026	2.39	(1.09, 5.27)	
	Placebo qd + Fulv			9/ 61 (14.8)	NE (18.6, NE)				
Prior Tamoxifen use (No)	Alpelisib 300mg qd + Fulv			22/ 60 (36.7)	NE (10.6, NE)	0.116	1.87	(0.85, 4.11)	
	Placebo qd + Fulv			25/110 (22.7)	NE (21.6, NE)				
Progesterone receptor status (Positive)	Alpelisib 300mg qd + Fulv			43/109 (39.4)	25.5 (13.1, NE)	0.005	2.02	(1.23, 3.32)	
	Placebo qd + Fulv			26/131 (19.8)	NE (21.6, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv			48/120 (40.0)	27.6 (13.0, NE)	0.003	2.06	(1.27, 3.33)	

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

					Median	Time	Log-rank	Cox model [a]	
				Events/N (%)	(95%	CI)	--	--	
					(months) [b]		p-value	Hazard	95% CI [d]
								ratio [c]	
Progesterone receptor status (Negative)	Placebo	qd + Fulv		8/ 38 (21.1)	NE (NE, NE)				
	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	+	16/ 46 (34.8)	22.7 (10.6, NE)	0.406	1.44	(0.60, 3.45)	
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive)	Placebo	qd + Fulv		26/131 (19.8)	NE (21.6, NE)				
	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	+	47/118 (39.8)	27.6 (13.0, NE)	0.003	2.03	(1.26, 3.29)	
Estr. & Porgest. receptor status (Positive negative)	Placebo	qd + Fulv		8/ 38 (21.1)	NE (NE, NE)				
	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	+	16/ 46 (34.8)	22.7 (10.6, NE)	0.406	1.44	(0.60, 3.45)	
Number of metastatic sites (<3)	Placebo	qd + Fulv		20/112 (17.9)	NE (29.6, NE)				
	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	+	46/121 (38.0)	39.5 (18.7, NE)	0.003	2.21	(1.30, 3.74)	
Number of metastatic sites (>=3)	Placebo	qd + Fulv		14/ 59 (23.7)	NE (12.8, NE)				
	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	+	19/ 48 (39.6)	13.1 (7.4, NE)	0.122	1.72	(0.86, 3.44)	
Visceral disease (Yes)	Placebo	qd + Fulv		20/ 99 (20.2)	NE (21.6, NE)				
	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	+	37/ 93 (39.8)	18.7 (9.0, NE)	0.011	2.01	(1.16, 3.50)	
Visceral disease (No)	Placebo	qd + Fulv		14/ 72 (19.4)	NE (21.9, NE)				
	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	+	28/ 76 (36.8)	39.5 (17.0, NE)	0.054	1.87	(0.98, 3.56)	
PIK3CA Mutation (E542K)	Placebo	qd + Fulv		10/ 29 (34.5)	29.6 (6.4, NE)				

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

				Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				--	--		
				Median (95% (months) [b]	Time CI	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
				Events/N (%)	p-value		
	Alpelisib 300mg qd + Fulv		10/ 20 (50.0)	10.6 (2.0, NE)	0.338	1.55	(0.63, 3.82)
PIK3CA Mutation (E545X)	Placebo qd + Fulv		8/ 43 (18.6)	NE (12.8, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv		19/ 45 (42.2)	25.5 (9.0, 27.6)	0.057	2.20	(0.96, 5.08)
PIK3CA Mutation (H1047X)	Placebo qd + Fulv		10/ 80 (12.5)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv		31/ 92 (33.7)	NE (17.0, NE)	0.002	2.98	(1.45, 6.10)
PIK4CA Mutation by location (Exon 9)	Placebo qd + Fulv		20/ 77 (26.0)	29.6 (18.6, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv		30/ 68 (44.1)	22.7 (9.0, 27.6)	0.068	1.70	(0.96, 3.02)
PIK4CA Mutation by location (Exon 20)	Placebo qd + Fulv		10/ 80 (12.5)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv		31/ 92 (33.7)	NE (17.0, NE)	0.002	2.98	(1.45, 6.10)

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_03i.sas@@/main/1 22MAY20:15:44

Final

4.7.4.7.4 Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten: 2. Datenschnitt

Table 11.4-4i
Time to first adverse event leading to discontinuation by treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					-- p-value	Hazard ratio [c]	-- 95% CI [d]
Lung and/or Liver metastases (Present)	Placebo qd + Fulv	5/ 85 (5.9)	NE (NE, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	19/ 84 (22.6)	NE (NE, NE)		0.002	4.11	(1.53, 11.01)
Lung and/or Liver metastases (Absent)	Placebo qd + Fulv	5/ 86 (5.8)	NE (30.7, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	26/ 85 (30.6)	NE (21.2, NE)		<0.001	5.68	(2.18, 14.80)
Presence of lung metastases (Yes)	Placebo qd + Fulv	7/ 68 (10.3)	NE (30.7, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/ 57 (28.1)	NE (NE, NE)		0.003	3.97	(1.51, 10.41)
Presence of lung metastases (No)	Placebo qd + Fulv	3/103 (2.9)	NE (NE, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	29/112 (25.9)	NE (21.2, NE)		<0.001	9.17	(2.79, 30.14)

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

			Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a] -- p-value	Hazard ratio [c]	Cox model [a] -- 95% CI [d]
Presence of liver metastases (Yes)	Placebo qd + Fulv	1/ 53 (1.9)	NE (9.2, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 49 (16.3)	NE (NE, NE)		0.022	7.72	(0.96, 61.95)
Presence of liver metastases (No)	Placebo qd + Fulv	9/118 (7.6)	NE (30.7, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	37/120 (30.8)	NE (21.2, NE)		<0.001	4.49	(2.17, 9.32)
Bone lesions only (Yes)	Placebo qd + Fulv	3/ 35 (8.6)	NE (25.2, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	11/ 42 (26.2)	NE (12.0, NE)		0.037	3.57	(0.99, 12.81)
Bone lesions only (No)	Placebo qd + Fulv	7/136 (5.1)	NE (30.7, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	34/127 (26.8)	NE (22.7, NE)		<0.001	5.44	(2.41, 12.27)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use)	Placebo qd + Fulv	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 9 (11.1)	NE (0.8, NE)		0.264	1.03E8	(0.00, NE)
Prior CDK4/6 inhibitor (No prior use)	Placebo qd + Fulv	10/160 (6.3)	NE (30.7, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	44/160 (27.5)	NE (NE, NE)		<0.001	4.77	(2.40, 9.49)
PTEN loss of expression (Yes)	Placebo qd + Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
PTEN loss of expression (No)	Placebo qd + Fulv	10/156 (6.4)	NE (30.7, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	45/163 (27.6)	NE (22.7, NE)		<0.001	4.72	(2.38, 9.36)

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

		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age (<65 Years)	Placebo qd + Fulv	3/ 88 (3.4)	NE (30.7, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	17/ 95 (17.9)	NE (NE, NE)		0.005	4.95	(1.44, 16.96)
Age (>=65 Years)	Placebo qd + Fulv	7/ 83 (8.4)	NE (NE, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	28/ 74 (37.8)	21.2 (8.7, NE)		<0.001	6.05	(2.62, 14.00)
Age (<75 Years)	Placebo qd + Fulv	7/145 (4.8)	NE (30.7, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	37/149 (24.8)	NE (NE, NE)		<0.001	5.37	(2.39, 12.06)
Age (>=75 Years)	Placebo qd + Fulv	3/ 26 (11.5)	NE (15.6, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 20 (40.0)	14.6 (1.9, NE)		0.006	6.71	(1.41, 31.97)
Race (Asian)	Placebo qd + Fulv	5/ 40 (12.5)	NE (15.6, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/ 34 (41.2)	21.2 (1.9, NE)		0.003	4.25	(1.52, 11.91)
Race (White)	Placebo qd + Fulv	5/108 (4.6)	NE (30.7, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	26/117 (22.2)	NE (NE, NE)		<0.001	4.60	(1.76, 12.01)
Race (Other)	Placebo qd + Fulv	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 17 (29.4)	NE (3.8, NE)		0.015	1.11E8	(0.00, NE)
Region(Europe)	Placebo qd + Fulv	3/ 86 (3.5)	NE (30.7, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	21/ 86 (24.4)	NE (22.7, NE)		<0.001	7.25	(2.16, 24.33)
Region(North America)	Placebo qd + Fulv	1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)				

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

				Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				--	--		
				Median (95% (months) [b]	Time CI	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
				Events/N (%)	p-value		
			Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 19 (26.3)	NE (6.7, NE)	0.061	6.26 (0.71, 54.91)
Region(Asia)			Placebo qd + Fulv	5/ 38 (13.2)	NE (15.6, NE)		
			Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/ 32 (43.8)	21.2 (1.8, NE)	0.003	4.27 (1.52, 11.94)
Region(Latin America)			Placebo qd + Fulv	1/ 17 (5.9)	NE (25.2, NE)		
			Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 14 (21.4)	NE (12.0, NE)	0.085	6.18 (0.61, 62.62)
Region(Other)			Placebo qd + Fulv	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)		
			Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 18 (11.1)	NE (NE, NE)	0.473	1.35E7 (0.00, NE)
ECOG performance status (0)			Placebo qd + Fulv	6/113 (5.3)	NE (30.7, NE)		
			Alpelisib 300mg qd + Fulv	32/112 (28.6)	NE (21.2, NE)	<0.001	5.72 (2.39, 13.69)
ECOG performance status (1)			Placebo qd + Fulv	4/ 57 (7.0)	NE (NE, NE)		
			Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/ 56 (23.2)	NE (14.6, NE)	0.015	3.70 (1.20, 11.39)
Endocrine status (Primary resistant)			Placebo qd + Fulv	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)		
			Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 23 (21.7)	NE (NE, NE)	0.078	7.16E7 (0.00, NE)
Endocrine status (Secondary resistant)			Placebo qd + Fulv	6/127 (4.7)	NE (NE, NE)		
			Alpelisib 300mg qd + Fulv	30/119 (25.2)	NE (NE, NE)	<0.001	5.57 (2.32, 13.38)

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

					Log-rank test [a]		Cox model [a]	
				Median (95% months) [b]	Time CI	--	--	
		Events/N (%)				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocrine status (Sensitive)	Placebo qd + Fulv	4/ 19 (21.1)		NE (15.6, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 20 (45.0)		22.7 (1.4, NE)		0.052	3.06	(0.93, 10.05)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line)	Placebo qd + Fulv	6/ 89 (6.7)		NE (30.7, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	25/ 88 (28.4)		NE (22.7, NE)		<0.001	4.60	(1.88, 11.21)
Line of adv. anti-cancer treatment (Second line)	Placebo qd + Fulv	4/ 81 (4.9)		NE (25.2, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	20/ 79 (25.3)		NE (21.2, NE)		<0.001	5.37	(1.83, 15.74)
Prior chemotherapy use (Adjuvant)	Placebo qd + Fulv	4/ 83 (4.8)		NE (30.7, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/ 78 (19.2)		NE (NE, NE)		0.010	3.85	(1.27, 11.63)
Prior chemotherapy use (Neoadjuvant)	Placebo qd + Fulv	1/ 22 (4.5)		NE (NE, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 24 (33.3)		NE (2.3, NE)		0.026	7.50	(0.94, 60.10)
Prior chemotherapy use (No Prior Use)	Placebo qd + Fulv	5/ 65 (7.7)		NE (NE, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	22/ 67 (32.8)		21.2 (8.3, NE)		<0.001	5.80	(2.19, 15.40)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive)	Placebo qd + Fulv	4/ 19 (21.1)		NE (15.6, NE)				

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

					Log-rank test [a]	Cox model [a]			
					--	--			
					Median (95% months) [b]	Time CI	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
					Events/N (%)	p-value			
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine resistant)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 20 (45.0)	22.7 (1.4, NE)	0.052	3.06	(0.93, 10.05)			
	Placebo qd + Fulv	2/ 70 (2.9)	NE (NE, NE)						
Endocr. Status & Line of Therapy (2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/ 68 (23.5)	NE (21.2, NE)	<0.001	8.49	(1.95, 37.00)			
	Placebo qd + Fulv	1/ 23 (4.3)	NE (10.6, NE)						
Endocr. Status & Line of Therapy (2L: PD post metastatic Tx only)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 24 (12.5)	NE (NE, NE)	0.354	2.80	(0.29, 27.07)			
	Placebo qd + Fulv	3/ 45 (6.7)	NE (25.2, NE)						
Prior Tamoxifen use (Yes)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/ 41 (31.7)	21.2 (8.3, NE)	<0.001	6.47	(1.83, 22.87)			
	Placebo qd + Fulv	3/ 61 (4.9)	NE (25.2, NE)						
Prior Tamoxifen use (No)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/ 60 (20.0)	NE (NE, NE)	0.042	3.49	(0.97, 12.58)			
	Placebo qd + Fulv	7/110 (6.4)	NE (30.7, NE)						
Progesterone receptor status (Positive)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	33/109 (30.3)	NE (21.2, NE)	<0.001	5.90	(2.60, 13.38)			
	Placebo qd + Fulv	7/131 (5.3)	NE (30.7, NE)						
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	34/120 (28.3)	NE (21.2, NE)	<0.001	5.83	(2.58, 13.16)			

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

						Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					Median (95% months) [b]	Time CI	--	--
				Events/N (%)		p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone (Negative)	receptor	status	Placebo qd + Fulv	3/ 38 (7.9)	NE (NE, NE)			
			Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 46 (17.4)	NE (22.7, NE)	0.235	2.20	(0.58, 8.39)
Estr. & Porgest. (Both positive)	receptor	status	Placebo qd + Fulv	7/131 (5.3)	NE (30.7, NE)			
			Alpelisib 300mg qd + Fulv	34/118 (28.8)	NE (21.2, NE)	<0.001	5.94	(2.63, 13.42)
Estr. & Porgest. (Positive negative)	receptor	status	Placebo qd + Fulv	3/ 38 (7.9)	NE (NE, NE)			
			Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 46 (17.4)	NE (22.7, NE)	0.235	2.20	(0.58, 8.39)
Number of metastatic sites (<3)			Placebo qd + Fulv	5/112 (4.5)	NE (NE, NE)			
			Alpelisib 300mg qd + Fulv	32/121 (26.4)	NE (NE, NE)	<0.001	6.53	(2.54, 16.76)
Number of metastatic sites (>=3)			Placebo qd + Fulv	5/ 59 (8.5)	30.7 (30.7, NE)			
			Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/ 48 (27.1)	NE (8.3, NE)	0.006	4.21	(1.37, 12.95)
Visceral disease (Yes)			Placebo qd + Fulv	7/ 99 (7.1)	NE (30.7, NE)			
			Alpelisib 300mg qd + Fulv	21/ 93 (22.6)	NE (NE, NE)	<0.001	4.13	(1.66, 10.29)
Visceral disease (No)			Placebo qd + Fulv	3/ 72 (4.2)	NE (NE, NE)			
			Alpelisib 300mg qd + Fulv	24/ 76 (31.6)	NE (21.2, NE)	<0.001	7.78	(2.33, 25.92)
PIK3CA Mutation (E542K)			Placebo qd + Fulv	3/ 29 (10.3)	NE (NE, NE)			

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

				Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				--	--	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Events/N (%)				Median (95% (months) [b]	Time CI	
	Alpelisib 300mg qd + Fulv		4/ 20 (20.0)	NE (12.0, NE)	0.231	2.43 (0.54, 10.87)
PIK3CA Mutation (E545X)	Placebo qd + Fulv		1/ 43 (2.3)	NE (NE, NE)		
	Alpelisib 300mg qd + Fulv		15/ 45 (33.3)	NE (9.2, NE)	<0.001	15.69 (2.07, 118.82)
PIK3CA Mutation (H1047X)	Placebo qd + Fulv		4/ 80 (5.0)	NE (30.7, NE)		
	Alpelisib 300mg qd + Fulv		21/ 92 (22.8)	NE (NE, NE)	0.001	4.90 (1.67, 14.37)
PIK4CA Mutation by location (Exon 9)	Placebo qd + Fulv		5/ 77 (6.5)	NE (NE, NE)		
	Alpelisib 300mg qd + Fulv		19/ 68 (27.9)	NE (21.2, NE)	<0.001	4.92 (1.84, 13.19)
PIK4CA Mutation by location (Exon 20)	Placebo qd + Fulv		4/ 80 (5.0)	NE (30.7, NE)		
	Alpelisib 300mg qd + Fulv		21/ 92 (22.8)	NE (NE, NE)	0.001	4.90 (1.67, 14.37)

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_04i.sas@@/main/1 22MAY20:15:43

Final

4.7.4.7.5 Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse nach SOC: 2. Datenschnitt

Table 11.4-5i
Time to first adverse event by SOC and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

Soc: Eye disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	2/ 88 (2.3)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years		12/ 83 (14.5)	NE (NE, NE)			
	< 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/ 95 (15.8)	NE (NE, NE)	0.004	6.53	(1.49, 28.59)
	>= 65 Years		15/ 74 (20.3)	NE (31.3, NE)	0.516	1.29	(0.59, 2.81)
Age Group 2	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	12/145 (8.3)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years		2/ 26 (7.7)	NE (22.3, NE)			
	< 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	27/149 (18.1)	NE (NE, NE)	0.037	2.03	(1.03, 4.03)
	>= 75 Years		3/ 20 (15.0)	NE (6.5, NE)	0.350	2.34	(0.38, 14.52)

Soc: Eye disorders

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Bone lesions only	No	Placebo qd + Fulv	11/136 (8.1)	NE (NE, NE)			
	Yes		3/ 35 (8.6)	NE (NE, NE)			
ECOG performance status	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	19/127 (15.0)	NE (31.3, NE)	0.134	1.76	(0.83, 3.74)
	Yes		11/ 42 (26.2)	NE (15.8, NE)	0.063	3.15	(0.88, 11.28)
	0	Placebo qd + Fulv	6/113 (5.3)	NE (NE, NE)			
	1		8/ 57 (14.0)	NE (NE, NE)			
Endocr. Status & Line of Therapy	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	19/112 (17.0)	NE (NE, NE)	0.002	4.22	(1.56, 11.45)
	1		11/ 56 (19.6)	NE (20.3, NE)	0.729	1.18	(0.46, 3.03)
	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + Fulv	5/ 70 (7.1)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive		2/ 19 (10.5)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)		2/ 23 (8.7)	NE (22.3, NE)			

Soc: Eye disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Second Line (progression following metastatic treatment only)	5/ 45 (11.1)	NE (18.0, NE)		--		--
First Line Endocrine Resistant	12/ 68 (17.6)	NE (27.1, NE)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0.106	2.31	(0.81, 6.59)
First Line Endocrine Sensitive	4/ 20 (20.0)	NE (15.8, NE)		0.351	2.21	(0.40, 12.15)
Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	9/ 24 (37.5)	31.3 (6.7, NE)		0.121	3.30	(0.67, 16.17)
Second Line (progression following metastatic treatment only)	4/ 41 (9.8)	NE (NE, NE)		0.686	0.76	(0.20, 2.89)
Endocrine status	1/ 22 (4.5)	NE (NE, NE)	Placebo qd + Fulv			
Primary resistant	11/127 (8.7)	NE (NE, NE)				
Secondary resistant	2/ 19 (10.5)	NE (NE, NE)				
Sensitive	2/ 23 (8.7)	NE (NE, NE)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0.483	2.34	(0.20, 27.04)
Primary resistant						

Soc: Eye disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Estr. & Porgest. receptor status	Secondary resistant	22/119 (18.5)	NE (31.3, NE)	0.091	1.86	(0.89, 3.86)
	Sensitive	4/ 20 (20.0)	NE (15.8, NE)	0.351	2.21	(0.40, 12.15)
	Both positive	12/131 (9.2)	NE (NE, NE)			
	Both positive	2/ 38 (5.3)	NE (22.3, NE)	0.047	2.05	(0.99, 4.23)
Positive Negative	21/118 (17.8)	NE (NE, NE)				
Prior chemotherapy use	Adjuvant	7/ 46 (15.2)	NE (16.7, NE)	0.248	2.52	(0.50, 12.73)
	Adjuvant	5/ 83 (6.0)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant	1/ 22 (4.5)	NE (4.9, NE)	0.096	2.36	(0.83, 6.67)
	No Prior Use	8/ 65 (12.3)	NE (NE, NE)			
Line of adv. anti-cancer treatment	Adjuvant	13/ 78 (16.7)	NE (31.3, NE)	0.293	3.09	(0.34, 27.89)
	Neoadjuvant	5/ 24 (20.8)	NE (8.8, NE)			
	No Prior Use	12/ 67 (17.9)	27.1 (19.1, NE)	0.234	1.76	(0.68, 4.54)
	First Line	7/ 89 (7.9)	NE (NE, NE)			
Line of adv. anti-cancer treatment	Second Line	7/ 81 (8.6)	NE (NE, NE)	0.057	2.32	(0.95, 5.65)
	First Line	16/ 88 (18.2)	NE (NE, NE)			
	Second Line	14/ 79 (17.7)	NE (31.3, NE)	0.215	1.78	(0.71, 4.47)

Soc: Eye disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of liver metastases	No	10/118 (8.5)	NE (NE, NE)			
	Yes	4/ 53 (7.5)	NE (18.0, NE)			
Number of metastatic sites	No	25/120 (20.8)	NE (31.3, NE)	0.011	2.51	(1.20, 5.23)
	Yes	5/ 49 (10.2)	NE (NE, NE)	0.781	1.21	(0.32, 4.55)
	< 3	9/112 (8.0)	NE (NE, NE)			
	>= 3	5/ 59 (8.5)	NE (22.3, NE)			
PIK4CA Mutation by location	< 3	22/121 (18.2)	NE (NE, NE)	0.038	2.23	(1.02, 4.88)
	>= 3	8/ 48 (16.7)	NE (19.1, NE)	0.121	2.52	(0.75, 8.43)
	Exon 20	7/ 80 (8.8)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 9	7/ 77 (9.1)	NE (NE, NE)			
	Exon 20	17/ 92 (18.5)	NE (NE, NE)	0.110	2.02	(0.84, 4.88)
	Exon 9	11/ 68 (16.2)	NE (31.3, NE)	0.343	1.59	(0.60, 4.19)
	E542K	3/ 29 (10.3)	NE (18.0, NE)			
	E545X	2/ 43 (4.7)	NE (22.3, NE)			
	H1047X	7/ 80 (8.8)	NE (NE, NE)			

Soc: Eye disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 20 (15.0)	NE (27.1, NE)		0.764	1.28	(0.25, 6.51)
	E545X		8/ 45 (17.8)	NE (31.3, NE)		0.110	3.35	(0.69, 16.14)
	H1047X		17/ 92 (18.5)	NE (NE, NE)		0.110	2.02	(0.84, 4.88)
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	2/ 38 (5.3)	NE (22.3, NE)				
	Positive		12/131 (9.2)	NE (NE, NE)				
	Negative	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 46 (15.2)	NE (16.7, NE)		0.248	2.52	(0.50, 12.73)
Prior Tamoxifen Use	Positive		21/120 (17.5)	NE (NE, NE)		0.052	2.02	(0.98, 4.17)
	No	Placebo qd + Fulv	12/110 (10.9)	NE (NE, NE)				
	Yes		2/ 61 (3.3)	NE (NE, NE)				
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	19/109 (17.4)	NE (NE, NE)		0.225	1.56	(0.75, 3.23)
PTEN loss of expression	Yes		11/ 60 (18.3)	NE (31.3, NE)		0.046	4.20	(0.91, 19.34)
	No	Placebo qd + Fulv	13/156 (8.3)	NE (NE, NE)				
	Yes		1/ 14 (7.1)	NE (NE, NE)				
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	28/163 (17.2)	NE (NE, NE)		0.032	2.03	(1.05, 3.93)
	Yes		2/ 6 (33.3)	NE (1.1, NE)		0.724	0.00	(0.00, NE)

Soc: Eye disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Race Group 1	Asian	Placebo qd + Fulv	4/ 40 (10.0)	NE (22.3, NE)				
	Other White Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 20 (5.0) 9/108 (8.3) 5/ 34 (14.7)	NE (NE, NE) NE (NE, NE) NE (NE, NE)		0.482	1.60	(0.43, 5.98)
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	2/ 17 (11.8) 23/117 (19.7) 4/ 38 (10.5)	NE (8.8, NE) NE (31.3, NE) NE (22.3, NE)		0.469 0.034	2.40 2.26	(0.21, 27.39) (1.04, 4.91)
	Europe Latin America North America Other Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 86 (4.7) 1/ 17 (5.9) 4/ 24 (16.7) 1/ 6 (16.7) 5/ 32 (15.6)	NE (NE, NE) NE (NE, NE) NE (NE, NE) NE (1.8, NE) NE (NE, NE)		0.480	1.60	(0.43, 5.99)
	Europe Latin America North America Other	Placebo qd + Fulv	16/ 86 (18.6) 1/ 14 (7.1) 7/ 19 (36.8) 1/ 18 (5.6)	NE (27.1, NE) NE (NE, NE) 15.8 (5.6, NE) NE (20.3, NE)		0.012 0.908 0.339 0.157	3.76 1.18 1.83 0.00	(1.25, 11.34) (0.07, 20.82) (0.52, 6.38) (0.00, NE)
	Prior inhibitor	CDK4/6 No prior use Prior use	Placebo qd + Fulv	12/160 (7.5) 2/ 11 (18.2)	NE (NE, NE) NE (1.8, NE)			

Soc: Eye disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Lung and/or Liver metastases	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	29/160 (18.1)	NE (NE, NE)		0.011	2.33	(1.19, 4.58)
	Prior use		1/ 9 (11.1)	NE (1.1, NE)		0.644	0.57	(0.05, 6.32)
	Absent	Placebo qd + Fulv	7/ 86 (8.1)	NE (NE, NE)				
Visceral disease	Present	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 85 (8.2)	NE (NE, NE)		0.011	2.89	(1.22, 6.84)
	Absent		20/ 85 (23.5)	NE (20.3, NE)				
	Present		10/ 84 (11.9)	NE (NE, NE)		0.599	1.30	(0.49, 3.47)
	No	Placebo qd + Fulv	6/ 72 (8.3)	NE (NE, NE)				
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 99 (8.1)	NE (NE, NE)		0.010	3.13	(1.25, 7.85)
	No		19/ 76 (25.0)	NE (20.3, NE)				
	Yes		11/ 93 (11.8)	NE (31.3, NE)		0.546	1.33	(0.53, 3.36)

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_05i.sas@@/main/2 22MAY20:16:48

Final

Table 11.4-5i
Time to first adverse event by SOC and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

Soc: General disorders and administration site conditions

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Log-rank test [a]		Cox model [a]	
			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	42/ 88 (47.7)	12.6 (5.0, 21.9)		
	>= 65 Years		40/ 83 (48.2)	17.3 (2.3, NE)		
	< 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	61/ 95 (64.2)	1.6 (0.8, 9.0)	0.012	1.66 (1.11, 2.47)
	>= 65 Years		50/ 74 (67.6)	1.2 (0.7, 3.8)	0.016	1.67 (1.10, 2.54)
Age Group 2	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	68/145 (46.9)	14.4 (5.3, 21.9)		
	>= 75 Years		14/ 26 (53.8)	17.3 (0.5, NE)		
	< 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	97/149 (65.1)	1.3 (0.8, 3.3)	<0.001	1.75 (1.28, 2.40)
	>= 75 Years		14/ 20 (70.0)	2.6 (0.5, 17.2)	0.582	1.25 (0.57, 2.74)
Bone lesions only	No	Placebo qd + Fulv	63/136 (46.3)	14.4 (5.4, 21.8)		
	Yes		19/ 35 (54.3)	5.0 (1.6, NE)		
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	89/127 (70.1)	1.1 (0.6, 2.6)	<0.001	2.02 (1.46, 2.80)
	Yes		22/ 42 (52.4)	11.1 (1.1, NE)	0.861	1.06 (0.57, 1.96)

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

Soc: General disorders and administration site conditions

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	31/ 70 (44.3)	20.2 (5.0, 27.3)			
	First Line Endocrine Sensitive	6/ 19 (31.6)	NE (0.5, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	11/ 23 (47.8)	12.6 (1.2, 17.3)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	26/ 45 (57.8)	5.3 (1.1, 14.4)			
	First Line Endocrine Resistant	41/ 68 (60.3)	2.8 (1.0, 12.3)	0.074	1.53	(0.96, 2.46)
	First Line Endocrine Sensitive	13/ 20 (65.0)	1.3 (0.7, 18.4)	0.096	2.25	(0.84, 5.98)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	17/ 24 (70.8)	0.5 (0.4, 1.9)	0.009	3.01	(1.26, 7.16)

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

Soc: General disorders and administration site conditions

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
				p-value		95% CI [d]
	29/ 41 (70.7)	0.7 (0.4, 3.2)		0.058	1.68	(0.97, 2.91)
Endocrine status	Second Line (progression following metastatic treatment only)					
	Primary resistant	Placebo qd + 7/ 22 (31.8)	18.4 (18.4, 21.8)			
		Fulv				
	Secondary resistant	68/127 (53.5)	9.2 (3.7, 17.3)			
	Sensitive	6/ 19 (31.6)	NE (0.5, NE)			
	Primary resistant	Alpelisib 14/ 23 (60.9)	0.8 (0.3, NE)	0.026	3.14	(1.09, 9.06)
		300mg qd + Fulv				
	Secondary resistant	82/119 (68.9)	1.6 (0.7, 3.2)	0.004	1.60	(1.16, 2.22)
	Sensitive	13/ 20 (65.0)	1.3 (0.7, 18.4)	0.096	2.25	(0.84, 5.98)
Estr. & Porgest. receptor status	Both positive	Placebo qd + 64/131 (48.9)	14.4 (4.1, 21.8)			
		Fulv				
	Positive Negative	17/ 38 (44.7)	9.2 (1.6, NE)			
	Both positive	Alpelisib 78/118 (66.1)	1.9 (1.0, 3.9)	0.001	1.71	(1.23, 2.39)
		300mg qd + Fulv				
	Positive Negative	32/ 46 (69.6)	0.7 (0.5, 3.8)	0.009	2.24	(1.20, 4.19)
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + 35/ 83 (42.2)	21.8 (5.6, NE)			
		Fulv				
	Neoadjuvant	11/ 22 (50.0)	3.7 (1.1, NE)			
	No Prior Use	35/ 65 (53.8)	14.4 (1.4, 20.2)			

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

Soc: General disorders and administration site conditions

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Line of adv. anti-cancer treatment	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	51/ 78 (65.4)	1.9 (0.8, 9.0)		0.002	1.93	(1.25, 2.97)
	Neoadjuvant		15/ 24 (62.5)	0.9 (0.4, NE)		0.386	1.42	(0.65, 3.13)
	No Prior Use		45/ 67 (67.2)	1.2 (0.5, 3.2)		0.022	1.69	(1.07, 2.68)
	First Line	Placebo qd + Fulv	37/ 89 (41.6)	21.8 (5.4, NE)				
	Second Line		44/ 81 (54.3)	6.5 (1.8, 14.4)				
Presence of liver metastases	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	54/ 88 (61.4)	2.4 (1.1, 12.3)		0.011	1.72	(1.13, 2.62)
	Second Line		55/ 79 (69.6)	0.9 (0.5, 3.2)		0.005	1.77	(1.18, 2.66)
	No	Placebo qd + Fulv	54/118 (45.8)	18.4 (9.2, 23.6)				
	Yes		28/ 53 (52.8)	3.8 (1.4, 12.6)				
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	75/120 (62.5)	1.7 (0.9, 11.1)		0.001	1.75	(1.23, 2.49)
Presence of lung Metastases	Yes		36/ 49 (73.5)	1.1 (0.5, 2.8)		0.033	1.71	(1.04, 2.81)
	No	Placebo qd + Fulv	51/103 (49.5)	9.4 (3.8, 21.9)				
	Yes		31/ 68 (45.6)	17.2 (5.6, NE)				
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	70/112 (62.5)	1.6 (1.0, 9.0)		0.020	1.53	(1.06, 2.20)
	Yes		41/ 57 (71.9)	0.8 (0.5, 3.8)		0.001	2.17	(1.35, 3.50)

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

Soc: General disorders and administration site conditions

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Number of metastatic sites	< 3	56/112 (50.0)	17.3 (5.0, 21.9)			
	>= 3	26/ 59 (44.1)	14.4 (2.8, NE)			
	< 3	74/121 (61.2)	2.4 (1.0, 11.1)	0.026	1.48	(1.04, 2.10)
	>= 3	37/ 48 (77.1)	0.7 (0.5, 2.8)	<0.001	2.52	(1.50, 4.23)
PIK4CA Mutation by location	Exon 20	37/ 80 (46.3)	14.4 (2.8, NE)			
	Exon 9	39/ 77 (50.6)	9.2 (3.8, 20.2)			
	Exon 20	63/ 92 (68.5)	1.1 (0.6, 4.1)	0.001	1.97	(1.30, 3.00)
	Exon 9	41/ 68 (60.3)	2.6 (1.0, 12.3)	0.077	1.48	(0.95, 2.31)
Progesterone receptor status	Negative	17/ 38 (44.7)	9.2 (1.6, NE)			
	Positive	64/131 (48.9)	14.4 (4.1, 21.8)			
	Negative	32/ 46 (69.6)	0.7 (0.5, 3.8)	0.009	2.24	(1.20, 4.19)
	Positive	78/120 (65.0)	1.9 (1.0, 4.1)	0.003	1.66	(1.19, 2.32)
Prior Tamoxifen Use	No	52/110 (47.3)	18.4 (3.7, 27.3)			
	Yes	30/ 61 (49.2)	12.6 (4.1, 20.2)			
	No	72/109 (66.1)	1.1 (0.7, 2.8)	0.001	1.79	(1.25, 2.57)

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

Soc: General disorders and administration site conditions

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
				p-value		95% CI [d]
PTEN loss of expression	Yes	39/ 60 (65.0)	2.8 (0.7, 11.1)	0.130	1.45	(0.90, 2.34)
	No	77/156 (49.4)	12.6 (5.3, 21.8)			
Race Group 1	Yes	4/ 14 (28.6)	NE (1.2, NE)	<0.001	1.69	(1.26, 2.27)
	No	108/163 (66.3)	1.3 (0.8, 2.8)			
Race Group 1	Yes	3/ 6 (50.0)	12.3 (0.5, 12.3)	0.174	3.19	(0.56, 18.00)
	Asian	18/ 40 (45.0)	23.6 (5.6, NE)			
Race Group 1	Other	7/ 20 (35.0)	20.2 (1.6, NE)	0.002	2.65	(1.41, 4.97)
	White	54/108 (50.0)	5.3 (3.4, 18.4)			
Region 1	Asian	25/ 34 (73.5)	0.7 (0.3, 3.2)	0.011	4.30	(1.27, 14.53)
	Other	10/ 17 (58.8)	5.6 (0.1, NE)			
Region 1	White	75/117 (64.1)	1.7 (0.9, 3.9)	0.051	1.41	(0.99, 2.01)
	Asia	18/ 38 (47.4)	14.4 (5.6, NE)			
Region 1	Europe	39/ 86 (45.3)	5.4 (3.4, NE)	0.007	2.37	(1.25, 4.48)
	Latin America	4/ 17 (23.5)	21.9 (12.6, NE)			
Region 1	North America	19/ 24 (79.2)	1.2 (0.8, 4.1)	0.007	2.37	(1.25, 4.48)
	Other	2/ 6 (33.3)	17.2 (5.3, 17.2)			
Region 1	Asia	23/ 32 (71.9)	0.7 (0.3, 3.2)	0.007	2.37	(1.25, 4.48)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv					

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

Soc: General disorders and administration site conditions

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]	
				p-value		95% CI [d]	
	Europe	56/ 86 (65.1)	1.7 (0.9, 5.6)	0.025	1.60	(1.06, 2.42)	
	Latin America	7/ 14 (50.0)	4.1 (0.6, NE)	0.007	7.34	(1.43, 37.54)	
	North America	13/ 19 (68.4)	1.6 (0.2, 20.2)	0.849	1.08	(0.50, 2.31)	
	Other	12/ 18 (66.7)	0.4 (0.1, NE)	0.074	5.42	(0.68, 42.90)	
Prior inhibitor	CDK4/6 No prior use	76/160 (47.5)	Placebo qd + Fulv	14.4 (5.4, 21.8)	<0.001	1.76	(1.31, 2.36)
	Prior use No prior use		Alpelisib 300mg qd + Fulv				
Lung and/or Liver metastases	Prior use Absent	5/ 9 (55.6)	0.8 (0.1, NE)	0.617	1.33	(0.40, 4.46)	
	Present Absent	41/ 86 (47.7)	Placebo qd + Fulv	17.3 (3.8, NE)	0.063	1.47	(0.97, 2.22)
			Alpelisib 300mg qd + Fulv				
Visceral disease	Present No	60/ 84 (71.4)	0.9 (0.5, 2.8)	<0.001	2.01	(1.35, 3.00)	
	No Yes	34/ 72 (47.2)	Placebo qd + Fulv				17.3 (4.1, NE)
			Yes No	48/ 99 (48.5)	12.6 (3.8, 20.2)	0.144	
	Yes	44/ 76 (57.9)	2.8 (1.0, 20.2)				
	Yes	67/ 93 (72.0)	0.9 (0.5, 2.4)	<0.001	2.02	(1.38, 2.94)	

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Alpelisib (Piqray®)

Seite 549 von 2085

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_05i.sas@@/main/2 22MAY20:16:48

Final

Table 11.4-5i
Time to first adverse event by SOC and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a] p-value	Hazard ratio [c]	Cox model [a] 95% CI [d]
Soc: Metabolism and nutrition disorders							
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	24/ 88 (27.3)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years		22/ 83 (26.5)	NE (10.2, NE)			
Bone lesions only	< 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	75/ 95 (78.9)	0.5 (0.4, 1.0)	<0.001	4.96	(3.09, 7.96)
	>= 65 Years		62/ 74 (83.8)	0.3 (0.3, 0.8)	<0.001	6.60	(3.93, 11.07)
	No	Placebo qd + Fulv	37/136 (27.2)	NE (NE, NE)			
	Yes		9/ 35 (25.7)	NE (9.7, NE)			
ECOG performance status	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	106/127 (83.5)	0.4 (0.3, 0.5)	<0.001	5.91	(4.02, 8.69)
	Yes		31/ 42 (73.8)	1.9 (0.5, 3.7)	<0.001	4.54	(2.14, 9.67)
	0	Placebo qd + Fulv	26/113 (23.0)	NE (NE, NE)			
	1		19/ 57 (33.3)	NE (6.4, NE)			
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	90/112 (80.4)	0.5 (0.4, 1.0)	<0.001	6.13	(3.93, 9.56)
	1		46/ 56 (82.1)	0.3 (0.3, 0.9)	<0.001	4.61	(2.63, 8.08)

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	21/ 70 (30.0)	NE (9.3, NE)				
First Line Endocrine Resistant	3/ 19 (15.8)	NE (NE, NE)				
First Line Endocrine Sensitive	6/ 23 (26.1)	NE (8.3, NE)				
Second Line (progression following (neo)adjuvant/metast atic treatment)	12/ 45 (26.7)	NE (9.7, NE)				
Second Line (progression following metastatic treatment only)	58/ 68 (85.3)	0.5 (0.3, 1.0)		<0.001	5.87	(3.44, 9.99)
First Line Endocrine Resistant	16/ 20 (80.0)	0.5 (0.3, 1.6)		<0.001	8.69	(2.51, 30.15)
First Line Endocrine Sensitive	21/ 24 (87.5)	0.3 (0.3, 0.9)		<0.001	7.89	(2.67, 23.35)
Second Line (progression following (neo)adjuvant/metast atic treatment)						

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
				p-value		95% CI [d]
	36/ 41 (87.8)	0.3 (0.3, 0.5)		<0.001	7.95	(3.83, 16.49)
Endocrine status	Second Line (progression following metastatic treatment only)					
	Primary resistant	Placebo qd + 7/ 22 (31.8)	9.3 (5.0, NE)			
		Fulv				
	Secondary resistant	36/127 (28.3)	NE (NE, NE)			
	Sensitive	3/ 19 (15.8)	NE (NE, NE)			
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0.5 (0.3, 1.0)	0.006	3.36	(1.36, 8.30)
	Secondary resistant	98/119 (82.4)	0.5 (0.3, 1.0)	<0.001	5.29	(3.57, 7.82)
	Sensitive	16/ 20 (80.0)	0.5 (0.3, 1.6)	<0.001	8.69	(2.51, 30.15)
Estr. & Porgest. receptor status	Both positive	Placebo qd + 38/131 (29.0)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	Positive Negative	8/ 38 (21.1)	NE (NE, NE)			
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0.4 (0.3, 0.5)	<0.001	4.90	(3.33, 7.20)
	Positive Negative	40/ 46 (87.0)	0.7 (0.3, 1.4)	<0.001	9.31	(4.06, 21.34)
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + 23/ 83 (27.7)	NE (11.4, NE)			
		Fulv				
	Neoadjuvant	8/ 22 (36.4)	NE (1.4, NE)			
	No Prior Use	15/ 65 (23.1)	NE (NE, NE)			

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time	Log-rank	Hazard	Cox model [a]
					CI	test [a]	ratio [c]	95% CI [d]
					p-value			
Line of adv. anti-cancer treatment	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	64/ 78 (82.1)	0.5 (0.3, 1.0)	<0.001	5.88	(3.52, 9.81)	
	Neoadjuvant		19/ 24 (79.2)	0.7 (0.3, 6.5)	0.015	2.75	(1.18, 6.40)	
	No Prior Use		54/ 67 (80.6)	0.5 (0.3, 1.0)	<0.001	7.27	(4.02, 13.13)	
	First Line	Placebo qd + Fulv	24/ 89 (27.0)	NE (NE, NE)				
Presence of liver metastases	Second Line		21/ 81 (25.9)	NE (NE, NE)				
	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	74/ 88 (84.1)	0.5 (0.3, 1.0)	<0.001	6.36	(3.90, 10.36)	
	Second Line		63/ 79 (79.7)	0.4 (0.3, 0.5)	<0.001	5.87	(3.51, 9.83)	
	No	Placebo qd + Fulv	36/118 (30.5)	NE (NE, NE)				
Presence of lung Metastases	Yes		10/ 53 (18.9)	NE (NE, NE)				
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	95/120 (79.2)	0.5 (0.4, 1.0)	<0.001	4.52	(3.05, 6.70)	
	Yes		42/ 49 (85.7)	0.4 (0.3, 0.5)	<0.001	9.36	(4.62, 18.99)	
	No	Placebo qd + Fulv	27/103 (26.2)	NE (NE, NE)				
	Yes		19/ 68 (27.9)	NE (NE, NE)				
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	89/112 (79.5)	0.5 (0.3, 1.0)	<0.001	5.31	(3.43, 8.24)	
	Yes		48/ 57 (84.2)	0.5 (0.3, 0.8)	<0.001	6.03	(3.43, 10.62)	

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

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Number of metastatic sites	< 3	29/112 (25.9)	NE (NE, NE)			
	>= 3	17/ 59 (28.8)	NE (9.2, NE)			
	< 3	99/121 (81.8)	0.5 (0.3, 0.9)	<0.001	6.14	(4.01, 9.42)
	>= 3	38/ 48 (79.2)	0.5 (0.3, 1.0)	<0.001	5.55	(2.95, 10.43)
PIK4CA Mutation by location	Exon 20	23/ 80 (28.8)	NE (10.2, NE)			
	Exon 9	21/ 77 (27.3)	NE (11.4, NE)			
	Exon 20	78/ 92 (84.8)	0.4 (0.3, 0.6)	<0.001	6.30	(3.86, 10.28)
PIK3CA Mutation	Exon 9	52/ 68 (76.5)	0.5 (0.5, 1.6)	<0.001	4.67	(2.77, 7.85)
	E542K	11/ 29 (37.9)	NE (4.2, NE)			
	E545X	7/ 43 (16.3)	NE (NE, NE)			
	H1047X	23/ 80 (28.8)	NE (10.2, NE)			
	E542K	12/ 20 (60.0)	5.5 (0.3, 27.6)	0.135	1.92	(0.82, 4.54)
	E545X	37/ 45 (82.2)	0.5 (0.4, 1.0)	<0.001	12.53	(4.87, 32.25)
	H1047X	78/ 92 (84.8)	0.4 (0.3, 0.6)	<0.001	6.30	(3.86, 10.28)
Progesterone receptor status	Negative	8/ 38 (21.1)	NE (NE, NE)			
	Positive	38/131 (29.0)	NE (NE, NE)			

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

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
						p-value		95% CI [d]
PTEN loss of expression	Negative	Alpelisib 300mg qd + Fulv	40/ 46 (87.0)	0.7 (0.3, 1.4)		<0.001	9.31	(4.06, 21.34)
	Positive		96/120 (80.0)	0.4 (0.3, 0.5)		<0.001	4.95	(3.37, 7.27)
	No	Placebo qd + Fulv	45/156 (28.8)	NE (NE, NE)				
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 14 (7.1)	NE (11.4, NE)		<0.001	4.90	(3.47, 6.93)
Race Group 1	No		131/163 (80.4)	0.5 (0.3, 0.9)		<0.001	4.90	(3.47, 6.93)
	Yes		6/ 6 (100)	0.5 (0.3, 5.5)		<0.001	1.39E9	(0.00, NE)
	Asian	Placebo qd + Fulv	8/ 40 (20.0)	NE (NE, NE)				
	Other		6/ 20 (30.0)	NE (5.0, NE)				
Prior inhibitor	White		30/108 (27.8)	NE (10.2, NE)				
	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	32/ 34 (94.1)	0.3 (0.3, 0.5)		<0.001	10.39	(4.64, 23.26)
	Other		15/ 17 (88.2)	0.3 (0.3, 1.0)		<0.001	16.50	(3.52, 77.37)
	White		90/117 (76.9)	0.8 (0.4, 1.4)		<0.001	4.53	(2.97, 6.89)
	CDK4/6 No prior use	Placebo qd + Fulv	42/160 (26.3)	NE (NE, NE)				
	Prior use		4/ 11 (36.4)	NE (0.5, NE)				
CDK4/6 No prior use		Alpelisib 300mg qd + Fulv	130/160 (81.3)	0.5 (0.3, 0.8)		<0.001	5.78	(4.05, 8.25)
	Prior use		7/ 9 (77.8)	0.5 (0.3, NE)		0.139	2.47	(0.71, 8.60)

Alpelisib (Piqray®)

Seite 556 von 2085

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Lung and/or metastases	Placebo qd + Fulv	24/ 86 (27.9)	NE (11.4, NE)			
	Present	22/ 85 (25.9)	NE (NE, NE)			
	Absent	68/ 85 (80.0)	0.5 (0.3, 1.4)	<0.001	4.99	(3.11, 8.03)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	69/ 84 (82.1)	0.4 (0.3, 0.5)	<0.001	6.01	(3.68, 9.83)
Visceral disease	Placebo qd + Fulv	20/ 72 (27.8)	NE (11.4, NE)			
	Present	26/ 99 (26.3)	NE (NE, NE)			
	No	60/ 76 (78.9)	0.7 (0.3, 2.8)	<0.001	5.15	(3.07, 8.65)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	77/ 93 (82.8)	0.5 (0.3, 0.5)	<0.001	5.88	(3.73, 9.27)

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_05i.sas@@/main/3 15JUL20:10:22

Final

Table 11.4-5i
Time to first adverse event by SOC and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

Soc: Nervous system disorders								
Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]	95% CI [d]
					p-value		--	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	24/ 88 (27.3)	NE (8.4, NE)				
	>= 65 Years		24/ 83 (28.9)	NE (9.6, NE)				
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	48/ 95 (50.5)	7.4 (4.4, 25.2)	0.020	1.79	(1.09, 2.95)	
	>= 65 Years		27/ 74 (36.5)	14.7 (8.1, NE)	0.473	1.23	(0.70, 2.13)	
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	41/145 (28.3)	NE (16.9, NE)				
	>= 75 Years		7/ 26 (26.9)	NE (4.3, NE)				
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	69/149 (46.3)	12.1 (7.1, 25.2)	0.016	1.60	(1.08, 2.36)	
	>= 75 Years		6/ 20 (30.0)	NE (5.6, NE)	0.778	1.21	(0.40, 3.67)	
	No	Placebo qd + Fulv	33/136 (24.3)	NE (NE, NE)				
	Yes		15/ 35 (42.9)	9.6 (1.8, NE)				
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	52/127 (40.9)	17.1 (8.8, NE)	0.019	1.68	(1.08, 2.60)	
	Yes		23/ 42 (54.8)	5.8 (3.7, NE)	0.549	1.22	(0.64, 2.35)	

Soc: Nervous system disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
ECOG performance status	0	31/113 (27.4)	NE (NE, NE)			
	1	17/ 57 (29.8)	NE (8.4, NE)			
	0	46/112 (41.1)	23.2 (8.8, NE)	0.106	1.46	(0.92, 2.31)
	1	29/ 56 (51.8)	7.1 (5.0, NE)	0.056	1.81	(0.98, 3.36)
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	21/ 70 (30.0)	NE (5.5, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	6/ 19 (31.6)	NE (4.5, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	3/ 23 (13.0)	NE (16.9, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	16/ 45 (35.6)	NE (5.7, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	28/ 68 (41.2)	NE (6.5, NE)	0.369	1.30	(0.73, 2.29)
	First Line Endocrine Sensitive	9/ 20 (45.0)	17.1 (5.8, NE)	0.541	1.38	(0.49, 3.91)

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

Soc: Nervous system disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
				p-value		95% CI [d]
	11/ 24 (45.8)	14.7 (0.6, NE)		0.027	3.99	(1.08, 14.79)
	21/ 41 (51.2)	7.5 (4.3, 23.2)		0.343	1.37	(0.69, 2.71)
Endocrine status	6/ 22 (27.3)	NE (5.0, NE)				
	36/127 (28.3)	NE (16.9, NE)				
	6/ 19 (31.6)	NE (4.5, NE)				
	8/ 23 (34.8)	12.1 (3.7, 23.2)		0.686	0.79	(0.25, 2.52)
	54/119 (45.4)	8.8 (5.4, NE)		0.012	1.70	(1.11, 2.60)
	9/ 20 (45.0)	17.1 (5.8, NE)		0.541	1.38	(0.49, 3.91)
Estr. & Porgest. receptor status	39/131 (29.8)	NE (16.9, NE)				
	9/ 38 (23.7)	NE (7.3, NE)				
	54/118 (45.8)	12.1 (5.6, NE)		0.022	1.62	(1.07, 2.45)
	18/ 46 (39.1)	17.1 (6.5, NE)		0.453	1.37	(0.60, 3.12)

Alpelisib (Piqray®)

Seite 560 von 2085

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

Soc: Nervous system disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Prior chemotherapy use	21/ 83 (25.3)	NE (16.9, NE)				
Adjuvant	21/ 83 (25.3)	NE (16.9, NE)				
Neoadjuvant	4/ 22 (18.2)	NE (NE, NE)				
No Prior Use	23/ 65 (35.4)	NE (5.7, NE)				
Adjuvant	35/ 78 (44.9)	17.1 (5.8, NE)		0.030	1.80	(1.05, 3.10)
Neoadjuvant	9/ 24 (37.5)	10.0 (7.4, NE)		0.529	1.47	(0.44, 4.85)
No Prior Use	31/ 67 (46.3)	12.1 (5.0, NE)		0.360	1.29	(0.75, 2.23)
Line of adv. anti-cancer treatment	27/ 89 (30.3)	NE (7.3, NE)				
First Line	27/ 89 (30.3)	NE (7.3, NE)				
Second Line	20/ 81 (24.7)	NE (16.9, NE)				
First Line	37/ 88 (42.0)	17.1 (7.4, NE)		0.298	1.30	(0.79, 2.14)
Second Line	36/ 79 (45.6)	12.1 (5.4, NE)		0.017	1.93	(1.11, 3.35)
Presence of liver metastases	36/118 (30.5)	NE (NE, NE)				
No	36/118 (30.5)	NE (NE, NE)				
Yes	12/ 53 (22.6)	NE (8.4, NE)				
No	60/120 (50.0)	9.1 (5.8, 23.2)		0.013	1.68	(1.11, 2.54)
Yes	15/ 49 (30.6)	NE (8.1, NE)		0.639	1.20	(0.55, 2.61)
Presence of lung Metastases	32/103 (31.1)	NE (9.6, NE)				
No	32/103 (31.1)	NE (9.6, NE)				
Yes	16/ 68 (23.5)	NE (8.4, NE)				

Soc: Nervous system disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
						p-value		95% CI [d]
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	53/112 (47.3)	9.1 (5.8, NE)		0.115	1.42	(0.91, 2.21)
	Yes		22/ 57 (38.6)	17.1 (7.4, NE)		0.099	1.71	(0.90, 3.26)
	< 3	Placebo qd + Fulv	38/112 (33.9)	NE (8.4, NE)				
PIK4CA Mutation by location	>= 3		10/ 59 (16.9)	NE (NE, NE)				
	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	58/121 (47.9)	10.0 (5.8, 25.2)		0.122	1.38	(0.92, 2.09)
	>= 3	Placebo qd + Fulv	17/ 48 (35.4)	NE (7.4, NE)		0.045	2.24	(1.00, 5.05)
PIK3CA Mutation	Exon 9		21/ 77 (27.3)	NE (8.4, NE)				
	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	39/ 92 (42.4)	14.7 (7.1, NE)		0.401	1.24	(0.75, 2.07)
	Exon 9		30/ 68 (44.1)	12.1 (6.5, NE)		0.110	1.58	(0.90, 2.77)
	E542K	Placebo qd + Fulv	6/ 29 (20.7)	NE (NE, NE)				
	E545X		11/ 43 (25.6)	NE (8.4, NE)				
PIK3CA Mutation	H1047X		25/ 80 (31.3)	NE (8.4, NE)				
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 20 (35.0)	NE (3.8, NE)		0.311	1.78	(0.58, 5.50)
	E545X		22/ 45 (48.9)	12.1 (4.4, NE)		0.057	2.01	(0.96, 4.17)
	H1047X		39/ 92 (42.4)	14.7 (7.1, NE)		0.401	1.24	(0.75, 2.07)

Soc: Nervous system disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	9/ 38 (23.7)	NE (7.3, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	39/131 (29.8)	NE (16.9, NE)	0.453	1.37	(0.60, 3.12)
Prior Tamoxifen Use	Negative	Placebo qd + Fulv	18/ 46 (39.1)	17.1 (6.5, NE)	0.023	1.61	(1.07, 2.44)
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	55/120 (45.8)	12.1 (5.6, NE)	0.146	1.38	(0.89, 2.15)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + Fulv	35/110 (31.8)	NE (9.6, NE)	0.087	1.78	(0.91, 3.48)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/ 61 (21.3)	NE (16.9, NE)	0.023	1.54	(1.06, 2.23)
Region 1	No	Placebo qd + Fulv	47/109 (43.1)	12.9 (5.6, NE)	0.382	2.16	(0.37, 12.48)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	28/ 60 (46.7)	14.7 (7.1, NE)			
	No	Placebo qd + Fulv	45/156 (28.8)	NE (16.9, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 14 (21.4)	NE (2.1, NE)			
	No	Placebo qd + Fulv	72/163 (44.2)	12.9 (7.4, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 6 (50.0)	6.5 (0.4, NE)			
	Asia	Placebo qd + Fulv	6/ 38 (15.8)	NE (NE, NE)			
	Europe		22/ 86 (25.6)	NE (8.4, NE)			
	Latin America		5/ 17 (29.4)	NE (5.7, NE)			
	North America		13/ 24 (54.2)	5.5 (0.9, NE)			

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

Soc: Nervous system disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Other	2/ 6 (33.3)	NE (1.0, NE)				
Asia	16/ 32 (50.0)	12.1 (3.7, NE)		0.001	4.39	(1.67, 11.56)
Europe	38/ 86 (44.2)	9.1 (5.6, NE)		0.081	1.60	(0.94, 2.71)
Latin America	4/ 14 (28.6)	NE (6.5, NE)		0.913	0.93	(0.23, 3.76)
North America	10/ 19 (52.6)	14.7 (1.6, 23.2)		0.695	0.82	(0.34, 1.94)
Other	7/ 18 (38.9)	NE (1.8, NE)		0.894	0.89	(0.17, 4.77)
Prior inhibitor						
CDK4/6						
No prior use	45/160 (28.1)	NE (NE, NE)				
Prior use	3/ 11 (27.3)	NE (0.5, NE)				
No prior use	70/160 (43.8)	12.9 (7.4, NE)		0.017	1.57	(1.08, 2.29)
Prior use	5/ 9 (55.6)	23.2 (0.1, 23.2)		0.604	1.44	(0.31, 6.64)
Lung and/or Liver metastases						
Absent	26/ 86 (30.2)	NE (9.6, NE)				
Present	22/ 85 (25.9)	NE (8.4, NE)				
Absent	42/ 85 (49.4)	8.8 (5.6, NE)		0.059	1.59	(0.97, 2.60)
Present	33/ 84 (39.3)	17.1 (8.1, NE)		0.121	1.53	(0.89, 2.64)
Visceral disease						
No	25/ 72 (34.7)	NE (8.4, NE)				
Yes	23/ 99 (23.2)	NE (16.9, NE)				

Soc: Nervous system disorders

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	38/ 76 (50.0)	8.8 (5.8, NE)		0.230	1.36	(0.82, 2.26)
Yes		37/ 93 (39.8)	17.1 (8.1, NE)		0.037	1.74	(1.03, 2.94)

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_05i.sas@@/main/3 15JUL20:10:22

Final

Table 11.4-5i
Time to first adverse event by SOC and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

TTAEPSYC								
Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	10/ 88 (11.4)	NE (NE, NE)				
	>= 65 Years		8/ 83 (9.6)	NE (NE, NE)				
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/ 95 (15.8)	NE (NE, NE)	0.756	1.14	(0.50, 2.57)	
	>= 65 Years		20/ 74 (27.0)	30.8 (17.2, NE)	0.008	2.92	(1.27, 6.73)	
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	15/145 (10.3)	NE (NE, NE)				
	>= 75 Years		3/ 26 (11.5)	NE (NE, NE)				
ECOG performance status	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	32/149 (21.5)	NE (30.8, NE)	0.047	1.86	(1.00, 3.45)	
	1		3/ 20 (15.0)	17.2 (5.6, NE)	0.544	1.65	(0.32, 8.35)	
	0	Placebo qd + Fulv	12/113 (10.6)	NE (NE, NE)				
	1		6/ 57 (10.5)	NE (NE, NE)				
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	22/112 (19.6)	NE (30.8, NE)	0.152	1.68	(0.82, 3.45)	
	1		12/ 56 (21.4)	NE (NE, NE)	0.186	1.92	(0.72, 5.15)	

TTAEPSYC

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	7/ 70 (10.0)	NE (NE, NE)				
First Line Endocrine Resistant	7/ 70 (10.0)	NE (NE, NE)				
First Line Endocrine Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
Second Line (progression following (neo)adjuvant/metast atic treatment)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)				
Second Line (progression following metastatic treatment only)	9/ 45 (20.0)	NE (12.1, NE)				
First Line Endocrine Resistant	14/ 68 (20.6)	NE (NE, NE)		0.175	1.86	(0.75, 4.63)
First Line Endocrine Sensitive	5/ 20 (25.0)	NE (12.8, NE)		0.017	9.47E7	(0.00, NE)
Second Line (progression following (neo)adjuvant/metast atic treatment)	7/ 24 (29.2)	NE (2.7, NE)		0.005	9.56E7	(0.00, NE)

TTAEPSYC

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	5/ 41 (12.2)	NE (15.9, NE)		0.161	0.43	(0.13, 1.44)
Endocrine status	Second Line (progression following metastatic treatment only)	Placebo qd + Fulv	1/ 22 (4.5)	NE (NE, NE)		
	Primary resistant	Placebo qd + Fulv	17/127 (13.4)	NE (NE, NE)		
	Secondary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)	0.149	4.56 (0.49, 42.71)
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 23 (26.1)	15.9 (14.5, 19.3)		
	Secondary resistant	Placebo qd + Fulv	22/119 (18.5)	NE (NE, NE)	0.419	1.30 (0.69, 2.45)
	Sensitive	Placebo qd + Fulv	5/ 20 (25.0)	NE (12.8, NE)	0.017	9.47E7 (0.00, NE)
Estr. & Porgest. receptor status	Both positive	Placebo qd + Fulv	12/131 (9.2)	NE (NE, NE)		
	Positive Negative	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 38 (10.5)	NE (NE, NE)		
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	26/118 (22.0)	NE (30.8, NE)	0.023	2.20 (1.10, 4.40)
	Positive Negative	Placebo qd + Fulv	9/ 46 (19.6)	NE (12.9, NE)	0.381	1.71 (0.51, 5.75)
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	9/ 83 (10.8)	NE (NE, NE)		
	Neoadjuvant		1/ 22 (4.5)	NE (NE, NE)		
	No Prior Use		8/ 65 (12.3)	NE (NE, NE)		

TTAEPSYC

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Line of adv. anti-cancer treatment	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	18/ 78 (23.1)	NE (24.2, NE)		0.047	2.30	(0.99, 5.34)
	Neoadjuvant		4/ 24 (16.7)	NE (30.8, NE)		0.334	2.90	(0.30, 27.98)
	No Prior Use		13/ 67 (19.4)	NE (15.9, NE)		0.342	1.54	(0.63, 3.80)
	First Line	Placebo qd + Fulv	7/ 89 (7.9)	NE (NE, NE)				
	Second Line		10/ 81 (12.3)	NE (NE, NE)				
Presence of liver metastases	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	19/ 88 (21.6)	NE (30.8, NE)		0.038	2.45	(1.02, 5.85)
	Second Line		15/ 79 (19.0)	NE (24.2, NE)		0.408	1.41	(0.62, 3.19)
	No	Placebo qd + Fulv	15/118 (12.7)	NE (NE, NE)				
	Yes		3/ 53 (5.7)	NE (NE, NE)				
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	25/120 (20.8)	NE (30.8, NE)		0.224	1.49	(0.78, 2.85)
Presence of lung Metastases	Yes		10/ 49 (20.4)	NE (12.9, NE)		0.033	3.69	(1.01, 13.43)
	No	Placebo qd + Fulv	13/103 (12.6)	NE (NE, NE)				
	Yes		5/ 68 (7.4)	NE (NE, NE)				
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	28/112 (25.0)	NE (24.2, NE)		0.079	1.80	(0.93, 3.48)
	Yes		7/ 57 (12.3)	NE (30.8, NE)		0.403	1.64	(0.51, 5.29)

TTAEPSYC						Log-rank test [a]		Cox model [a]	
				Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Number of metastatic sites	< 3	Placebo	qd +	14/112 (12.5)	NE (NE, NE)				
	>= 3	Fulv		4/ 59 (6.8)	NE (NE, NE)				
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib		26/121 (21.5)	NE (30.8, NE)		0.224	1.50	(0.77, 2.90)
	>= 3	300mg qd + Fulv		9/ 48 (18.8)	NE (NE, NE)		0.080	2.78	(0.85, 9.18)
PIK3CA Mutation	Exon 9	Placebo	qd +	8/ 80 (10.0)	NE (NE, NE)				
	Exon 20	Fulv		8/ 77 (10.4)	NE (NE, NE)				
E542K	Exon 9	Alpelisib		19/ 92 (20.7)	NE (19.3, NE)		0.154	1.83	(0.79, 4.25)
	E545X	300mg qd + Fulv		12/ 68 (17.6)	NE (24.2, NE)		0.541	1.34	(0.53, 3.39)
H1047X	E542K	Placebo	qd +	2/ 29 (6.9)	NE (NE, NE)				
	E545X	Fulv		5/ 43 (11.6)	NE (NE, NE)				
E542K	H1047X	Alpelisib		8/ 80 (10.0)	NE (NE, NE)				
	E545X	300mg qd + Fulv		5/ 20 (25.0)	NE (12.9, NE)		0.205	2.90	(0.52, 16.20)
Negative status	H1047X	Placebo	qd +	7/ 45 (15.6)	NE (NE, NE)		0.868	1.11	(0.34, 3.63)
	Positive	Fulv		19/ 92 (20.7)	NE (19.3, NE)		0.154	1.83	(0.79, 4.25)
Positive status	Negative status	Placebo	qd +	4/ 38 (10.5)	NE (NE, NE)				
	Positive status	Fulv		12/131 (9.2)	NE (NE, NE)				

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

TTAEPSYC					Log-rank test [a]		Cox model [a]	
				Median (95% months) [b]	Time CI	--	--	
Subgroup			Events/N (%)			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Prior Tamoxifen Use	Negative	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 46 (19.6)	NE (12.9, NE)		0.381	1.71	(0.51, 5.75)
	Positive		26/120 (21.7)	NE (30.8, NE)		0.025	2.17	(1.08, 4.33)
	No	Placebo qd + Fulv	11/110 (10.0)	NE (NE, NE)				
PTEN loss of expression	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 61 (11.5)	NE (NE, NE)		0.162	1.70	(0.80, 3.61)
	No		18/109 (16.5)	NE (NE, NE)		0.177	1.87	(0.74, 4.67)
	No	Placebo qd + Fulv	17/156 (10.9)	NE (NE, NE)				
Race Group 1	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 14 (7.1)	NE (NE, NE)		0.044	1.82	(1.01, 3.27)
	No		34/163 (20.9)	NE (30.8, NE)		0.922	0.87	(0.05, 15.38)
	Asian	Placebo qd + Fulv	1/ 6 (16.7)	NE (5.4, NE)				
	Other		2/ 40 (5.0)	NE (NE, NE)				
	White	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/108 (13.0)	NE (NE, NE)		0.501	1.83	(0.31, 11.02)
	Asian		4/ 34 (11.8)	NE (30.8, NE)				
	Other		0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)		0.186	0.00	(0.00, NE)
	White		31/117 (26.5)	NE (19.3, NE)		0.053	1.86	(0.98, 3.51)

Alpelisib (Piqray®)

Seite 571 von 2085

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

TTAEPSYC				Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a] -- p-value	Hazard ratio [c]	Cox model [a] -- 95% CI [d]
Subgroup									
Region 1	Asia	Placebo	qd +	2/ 38 (5.3)	NE (NE, NE)				
		Fulv							
	Europe			10/ 86 (11.6)	NE (NE, NE)				
	Latin America			2/ 17 (11.8)	NE (10.0, NE)				
	North America			4/ 24 (16.7)	NE (12.9, NE)				
	Other			0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Asia	Alpelisib		4/ 32 (12.5)	NE (30.8, NE)		0.518	1.79	(0.30, 10.78)
		300mg qd + Fulv							
	Europe			17/ 86 (19.8)	NE (NE, NE)		0.324	1.48	(0.68, 3.25)
	Latin America			2/ 14 (14.3)	NE (12.9, NE)		0.891	1.15	(0.16, 8.45)
	North America			8/ 19 (42.1)	15.9 (2.7, NE)		0.104	2.69	(0.78, 9.31)
	Other			4/ 18 (22.2)	NE (NE, NE)		0.372	1.42E7	(0.00, NE)
Prior inhibitor	CDK4/6	Placebo	qd +	17/160 (10.6)	NE (NE, NE)				
		Fulv							
				1/ 11 (9.1)	NE (NE, NE)				
		Alpelisib		31/160 (19.4)	NE (30.8, NE)		0.081	1.69	(0.93, 3.06)
		300mg qd + Fulv							
				4/ 9 (44.4)	15.9 (0.0, NE)		0.178	4.19	(0.43, 40.47)
Lung and/or metastases	Liver	Placebo	qd +	13/ 86 (15.1)	NE (NE, NE)				
		Fulv							
				5/ 85 (5.9)	NE (NE, NE)				
		Alpelisib		19/ 85 (22.4)	NE (NE, NE)		0.389	1.36	(0.67, 2.77)
		300mg qd + Fulv							

TTAEPSYC

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Visceral disease	Present		16/ 84 (19.0)	30.8 (17.2, NE)		0.026	3.00	(1.08, 8.32)
	No	Placebo qd + Fulv	11/ 72 (15.3)	NE (NE, NE)				
	Yes		7/ 99 (7.1)	NE (NE, NE)				
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	19/ 76 (25.0)	NE (24.2, NE)	0.311	1.47	(0.69, 3.13)	
	Yes		16/ 93 (17.2)	NE (30.8, NE)	0.049	2.40	(0.98, 5.90)	

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_05i.sas@@/main/3 15JUL20:10:22

Final

Table 11.4-5i
Time to first adverse event by SOC and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	21/ 88 (23.9)	NE (27.5, NE)			
	>= 65 Years		14/ 83 (16.9)	NE (23.5, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	65/ 95 (68.4)	0.8 (0.4, 2.1)	<0.001	4.23	(2.57, 6.95)
	>= 65 Years		60/ 74 (81.1)	0.5 (0.4, 1.0)	<0.001	9.39	(5.18, 17.03)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	33/145 (22.8)	NE (27.5, NE)			
	>= 75 Years		2/ 26 (7.7)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	111/149 (74.5)	0.5 (0.4, 1.2)	<0.001	5.28	(3.56, 7.82)
	>= 75 Years		14/ 20 (70.0)	0.5 (0.4, 1.8)	<0.001	14.67	(3.27, 65.86)
	No	Placebo qd + Fulv	24/136 (17.6)	NE (NE, NE)			
	Yes		11/ 35 (31.4)	NE (17.5, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	89/127 (70.1)	0.8 (0.5, 1.4)	<0.001	6.33	(4.02, 9.98)
	Yes		36/ 42 (85.7)	0.4 (0.4, 0.6)	<0.001	5.10	(2.56, 10.15)

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
ECOG performance status	0	Placebo qd + Fulv	26/113 (23.0)	NE (27.5, NE)			
	1		9/ 57 (15.8)	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	83/112 (74.1)	0.5 (0.4, 0.8)	<0.001	5.43	(3.47, 8.48)
	1		41/ 56 (73.2)	1.0 (0.5, 2.4)	<0.001	7.36	(3.54, 15.31)
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + Fulv	13/ 70 (18.6)	NE (23.5, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive		5/ 19 (26.3)	NE (6.0, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)		3/ 23 (13.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)		13/ 45 (28.9)	NE (12.0, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	44/ 68 (64.7)	1.0 (0.5, 2.8)	<0.001	5.61	(2.99, 10.54)
	First Line Endocrine Sensitive		18/ 20 (90.0)	0.4 (0.4, 1.3)	<0.001	6.91	(2.51, 19.02)

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

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
				p-value		95% CI [d]
	19/ 24 (79.2)	0.5 (0.4, 2.0)		<0.001	8.81	(2.58, 30.04)
	32/ 41 (78.0)	0.5 (0.4, 0.7)		<0.001	4.50	(2.25, 8.99)
Endocrine status	Primary resistant	23.5 (23.5, NE)				
	Secondary resistant	NE (27.5, NE)				
	Sensitive	NE (6.0, NE)				
	Primary resistant	0.8 (0.4, NE)		0.002	6.03	(1.69, 21.59)
	Secondary resistant	0.5 (0.4, 1.4)		<0.001	5.67	(3.63, 8.83)
	Sensitive	0.4 (0.4, 1.3)		<0.001	6.91	(2.51, 19.02)
Estr. & Porgest. receptor status	Both positive	NE (27.5, NE)				
	Positive Negative	NE (7.9, NE)				
	Both positive	0.8 (0.5, 1.8)		<0.001	5.72	(3.66, 8.93)
	Positive Negative	0.4 (0.4, 0.6)		<0.001	7.31	(3.22, 16.58)

Alpelisib (Piqray®)

Seite 576 von 2085

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

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	17/ 83 (20.5)	NE (23.5, NE)			
	Neoadjuvant		2/ 22 (9.1)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use		16/ 65 (24.6)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	54/ 78 (69.2)	1.0 (0.4, 2.2)	<0.001	5.29	(3.05, 9.20)
Line of adv. anti-cancer treatment	Neoadjuvant		18/ 24 (75.0)	0.4 (0.4, 10.2)	<0.001	11.74	(2.70, 51.17)
	No Prior Use		53/ 67 (79.1)	0.5 (0.4, 1.0)	<0.001	5.47	(3.10, 9.67)
	First Line	Placebo qd + Fulv	18/ 89 (20.2)	NE (27.5, NE)			
	Second Line		16/ 81 (19.8)	NE (NE, NE)			
Presence of liver metastases	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	62/ 88 (70.5)	0.8 (0.4, 1.9)	<0.001	5.60	(3.29, 9.55)
	Second Line		61/ 79 (77.2)	0.5 (0.4, 1.0)	<0.001	7.38	(4.13, 13.18)
	No	Placebo qd + Fulv	28/118 (23.7)	NE (27.5, NE)			
	Yes		7/ 53 (13.2)	NE (NE, NE)			
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	87/120 (72.5)	0.5 (0.4, 1.4)	<0.001	5.10	(3.32, 7.84)
	Yes		38/ 49 (77.6)	0.5 (0.4, 1.2)	<0.001	9.49	(4.21, 21.40)
	No	Placebo qd + Fulv	25/103 (24.3)	NE (23.5, NE)			
	Yes		10/ 68 (14.7)	NE (NE, NE)			

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]
						p-value	Hazard ratio [c]
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	85/112 (75.9)	0.5 (0.4, 1.0)		<0.001	5.04 (3.21, 7.91)
	Yes		40/ 57 (70.2)	1.0 (0.4, 1.9)		<0.001	8.72 (4.21, 18.07)
	< 3	Placebo qd + Fulv	26/112 (23.2)	NE (23.5, NE)			
PIK4CA Mutation by location	>= 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 59 (15.3)	NE (NE, NE)		<0.001	5.13 (3.29, 8.00)
	< 3		88/121 (72.7)	0.6 (0.4, 1.4)		<0.001	10.96 (4.85, 24.76)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	37/ 48 (77.1)	0.5 (0.4, 1.0)		<0.001	5.61 (3.32, 9.49)
PIK3CA Mutation	Exon 9	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/ 77 (16.9)	NE (23.5, NE)		<0.001	7.05 (3.77, 13.17)
	Exon 20		71/ 92 (77.2)	0.5 (0.4, 1.0)		<0.001	4.72 (1.59, 13.98)
	Exon 9	Placebo qd + Fulv	47/ 68 (69.1)	0.8 (0.5, 2.4)		<0.001	14.52 (5.07, 41.57)
	E542K		5/ 29 (17.2)	NE (23.5, NE)		<0.001	5.61 (3.32, 9.49)
	E545X H1047X E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 43 (9.3)	NE (NE, NE)		0.002	4.72 (1.59, 13.98)
			19/ 80 (23.8)	NE (NE, NE)			
			11/ 20 (55.0)	2.0 (0.3, NE)		0.002	4.72 (1.59, 13.98)
			33/ 45 (73.3)	0.8 (0.5, 2.6)		<0.001	14.52 (5.07, 41.57)
			71/ 92 (77.2)	0.5 (0.4, 1.0)		<0.001	5.61 (3.32, 9.49)

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + 8/ 38 (21.1)	Fulv	NE (7.9, NE)			
	Positive	27/131 (20.6)		NE (27.5, NE)			
Prior Tamoxifen Use	Negative	Alpelisib 38/ 46 (82.6)	300mg qd + Fulv	0.4 (0.4, 0.6)	<0.001	7.31	(3.22, 16.58)
	Positive	84/120 (70.0)		1.0 (0.5, 1.9)	<0.001	5.66	(3.63, 8.83)
	No	Placebo qd + 27/110 (24.5)	Fulv	NE (23.5, NE)			
	Yes	8/ 61 (13.1)		NE (NE, NE)			
PTEN loss of expression	No	Alpelisib 78/109 (71.6)	300mg qd + Fulv	0.5 (0.4, 1.4)	<0.001	4.45	(2.85, 6.96)
	Yes	47/ 60 (78.3)		0.6 (0.4, 1.4)	<0.001	10.55	(4.94, 22.54)
	No	Placebo qd + 35/156 (22.4)	Fulv	NE (27.5, NE)			
	Yes	0/ 14 (0.0)		NE (NE, NE)			
Race Group 1	No	Alpelisib 123/163 (75.5)	300mg qd + Fulv	0.5 (0.4, 1.0)	<0.001	5.78	(3.95, 8.46)
	Yes	2/ 6 (33.3)		NE (0.4, NE)	0.221	1.3E8	(0.00, NE)
	Asian	Placebo qd + 10/ 40 (25.0)	Fulv	NE (27.5, NE)			
	Other White	2/ 20 (10.0)		NE (NE, NE)			
		21/108 (19.4)		NE (NE, NE)			

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
					p-value		95% CI [d]
Region 1	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	30/ 34 (88.2)	0.4 (0.3, 0.5)	<0.001	11.89	(4.81, 29.39)
	Other		11/ 17 (64.7)	1.9 (0.4, 30.4)	0.002	8.04	(1.73, 37.32)
	White		83/117 (70.9)	0.6 (0.5, 1.8)	<0.001	5.64	(3.48, 9.14)
	Asia	Placebo qd + Fulv	10/ 38 (26.3)	NE (27.5, NE)			
	Europe		11/ 86 (12.8)	NE (NE, NE)			
	Latin America		3/ 17 (17.6)	NE (5.4, NE)			
	North America		9/ 24 (37.5)	23.5 (3.6, 23.5)			
	Other		2/ 6 (33.3)	NE (0.1, NE)			
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	28/ 32 (87.5)	0.4 (0.3, 0.5)	<0.001	11.01	(4.43, 27.41)
	Europe		61/ 86 (70.9)	0.8 (0.5, 1.8)	<0.001	8.63	(4.52, 16.46)
Prior inhibitor	CDK4/6		7/ 14 (50.0)	NE (0.4, NE)	0.097	3.06	(0.77, 12.13)
	No prior use	Placebo qd + Fulv	16/ 19 (84.2)	0.5 (0.4, 2.6)	0.002	3.81	(1.57, 9.26)
	Prior use		13/ 18 (72.2)	1.4 (0.4, 4.1)	0.342	2.08	(0.44, 9.73)
	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	31/160 (19.4)	NE (27.5, NE)			
	Prior use		4/ 11 (36.4)	NE (0.1, NE)			
	No prior use		117/160 (73.1)	0.5 (0.5, 1.1)	<0.001	6.34	(4.25, 9.45)
	Prior use		8/ 9 (88.9)	0.4 (0.3, 2.4)	0.056	3.17	(0.93, 10.79)

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
				p-value		95% CI [d]
Lung and/or metastases	Placebo qd + Fulv	22/ 86 (25.6)	NE (23.5, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/ 85 (15.3)	NE (NE, NE)			
Visceral disease	Alpelisib 300mg qd + Fulv	65/ 85 (76.5)	0.5 (0.4, 1.0)	<0.001	5.00	(3.06, 8.15)
	Placebo qd + Fulv	60/ 84 (71.4)	0.8 (0.5, 1.6)	<0.001	7.63	(4.17, 13.96)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	19/ 72 (26.4)	NE (23.5, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/ 99 (16.2)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	58/ 76 (76.3)	0.5 (0.4, 1.0)	<0.001	4.73	(2.80, 7.99)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	67/ 93 (72.0)	0.8 (0.5, 1.4)	<0.001	7.79	(4.42, 13.74)

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

Table 11.4-5i
Time to first adverse event by SOC and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

Soc: Investigations						Log-rank test [a]		Cox model [a]
				Median (95% months) [b]	Time CI)	p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Subgroup		Events/N (%)						
Age Group 1	< 65 Years	23/ 88 (26.1)	Placebo qd + Fulv	36.8 (18.4, NE)				
	>= 65 Years	20/ 83 (24.1)		NE (NE, NE)				
Age Group 2	< 65 Years	45/ 95 (47.4)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15.7 (4.4, NE)		0.010	1.93	(1.16, 3.21)
	>= 65 Years	47/ 74 (63.5)		5.6 (1.8, 7.5)		<0.001	3.31	(1.95, 5.62)
	< 75 Years	38/145 (26.2)	Placebo qd + Fulv	36.8 (18.4, NE)				
	>= 75 Years	5/ 26 (19.2)		NE (NE, NE)				
Bone lesions only	< 75 Years	80/149 (53.7)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6.5 (4.0, 15.7)		<0.001	2.36	(1.60, 3.48)
	>= 75 Years	12/ 20 (60.0)		7.0 (0.5, NE)		0.008	3.78	(1.31, 10.88)
	No	34/136 (25.0)	Placebo qd + Fulv	NE (18.4, NE)				
	Yes	9/ 35 (25.7)		36.8 (18.2, 36.8)				
	No	71/127 (55.9)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5.6 (2.8, 8.3)		<0.001	2.71	(1.80, 4.08)
	Yes	21/ 42 (50.0)		12.0 (4.4, NE)		0.058	2.10	(0.96, 4.60)

Soc: Investigations

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
ECOG performance status	0	Placebo qd + Fulv	27/113 (23.9)	36.8 (18.4, NE)			
	1		15/ 57 (26.3)	NE (21.4, NE)			
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	59/112 (52.7)	7.4 (4.6, 24.0)	<0.001	2.62	(1.65, 4.14)
	1		33/ 56 (58.9)	4.4 (1.4, 9.2)	<0.001	3.21	(1.70, 6.04)
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + Fulv	20/ 70 (28.6)	36.8 (17.5, 36.8)			
	First Line Endocrine Sensitive		3/ 19 (15.8)	NE (9.2, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)		4/ 23 (17.4)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)		12/ 45 (26.7)	18.2 (11.7, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	37/ 68 (54.4)	7.1 (3.7, 27.6)	0.001	2.41	(1.39, 4.17)
	First Line Endocrine Sensitive		11/ 20 (55.0)	6.5 (1.8, NE)	0.014	4.41	(1.21, 16.01)

Soc: Investigations

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]	
				p-value		95% CI [d]	
	12/ 24 (50.0)	8.1 (1.7, NE)		0.068	2.82	(0.89, 8.94)	
	26/ 41 (63.4)	4.0 (1.4, 8.3)		0.002	2.80	(1.40, 5.61)	
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	25/ 83 (30.1)	36.8 (17.5, NE)			
	Neoadjuvant No Prior Use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 22 (13.6) 15/ 65 (23.1) 46/ 78 (59.0)	NE (18.4, NE) NE (18.2, NE) 5.6 (1.4, 12.0)	<0.001	2.38	(1.46, 3.89)
Line of adv. anti-cancer treatment	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	9/ 24 (37.5) 37/ 67 (55.2) 23/ 89 (25.8)	27.6 (4.5, NE) 5.6 (2.8, 24.0) 36.8 (21.4, NE)	0.286 <0.001	2.02 3.32	(0.54, 7.56) (1.79, 6.18)
	First Line	Placebo qd + Fulv	19/ 81 (23.5)	NE (18.2, NE)			
	Second Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	48/ 88 (54.5)	7.0 (4.5, 15.7)	<0.001	2.54	(1.54, 4.19)
	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	43/ 79 (54.4)	5.6 (2.8, 18.6)	<0.001	2.58	(1.50, 4.44)

Soc: Investigations

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Presence of liver metastases	No	Placebo qd + Fulv	32/118 (27.1)	36.8 (18.4, NE)			
	Yes		11/ 53 (20.8)	NE (11.1, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	61/120 (50.8)	8.3 (5.6, 24.0)	<0.001	2.12	(1.38, 3.26)
Presence of lung Metastases	Yes		31/ 49 (63.3)	3.7 (1.4, 5.6)	<0.001	3.78	(1.89, 7.58)
	No	Placebo qd + Fulv	21/103 (20.4)	36.8 (18.4, 36.8)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	63/112 (56.3)	5.6 (3.7, 12.0)	<0.001	3.15	(1.92, 5.17)
Number of metastatic sites	Yes < 3	Placebo qd + Fulv	29/ 57 (50.9)	7.5 (3.7, NE)	0.019	1.93	(1.11, 3.38)
	>= 3		16/ 59 (27.1)	NE (9.2, NE)			
	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	65/121 (53.7)	7.0 (3.7, 18.6)	<0.001	2.73	(1.74, 4.29)
PIK4CA Mutation by location	>= 3		27/ 48 (56.3)	5.6 (2.8, 8.3)	0.005	2.40	(1.28, 4.49)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	22/ 80 (27.5)	36.8 (17.5, NE)			
	Exon 9 Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	48/ 92 (52.2)	7.0 (4.4, NE)	0.003	2.15	(1.29, 3.57)

Soc: Investigations

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
				p-value		95% CI [d]
PIK3CA Mutation	Exon 9 E542K	41/ 68 (60.3)	4.5 (1.9, 12.0)	<0.001	3.29	(1.87, 5.79)
	Placebo qd + Fulv	10/ 29 (34.5)	NE (11.1, NE)			
	E545X H1047X E542K	6/ 43 (14.0) 22/ 80 (27.5) 10/ 20 (50.0)	NE (NE, NE) 36.8 (17.5, NE) 12.0 (1.0, 27.6)			
Prior Tamoxifen Use	E545X H1047X E542K	29/ 45 (64.4) 48/ 92 (52.2)	3.7 (1.8, 9.2) 7.0 (4.4, NE)	<0.001 0.003	6.40 2.15	(2.62, 15.64) (1.29, 3.57)
	No	31/110 (28.2)	NE (17.5, NE)			
	Yes No	12/ 61 (19.7) 58/109 (53.2)	36.8 (18.4, 36.8) 5.6 (3.7, 9.2)	<0.001	2.37	(1.53, 3.69)
PTEN loss of expression	Yes No	34/ 60 (56.7) 41/156 (26.3)	7.4 (2.8, 27.6) 36.8 (21.4, NE)	<0.001	3.08	(1.59, 5.98)
	Yes No	1/ 14 (7.1) 90/163 (55.2)	NE (NE, NE) 5.6 (4.0, 9.2)	<0.001	2.50	(1.73, 3.63)
	Yes No	2/ 6 (33.3) 9/ 40 (22.5)	NE (0.6, NE) NE (17.5, NE)	0.401	3.46	(0.17, 70.85)

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

Soc: Investigations

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]	
				p-value		95% CI [d]	
Region 1	Other	7/ 20 (35.0)	NE (1.9, NE)				
	White	24/108 (22.2)	36.8 (18.4, NE)				
	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	19/ 34 (55.9)	4.1 (1.4, NE)	0.003	3.29	(1.42, 7.59)
	Other	8/ 17 (47.1)	NE (0.5, NE)	0.401	1.59	(0.53, 4.80)	
	White	64/117 (54.7)	7.1 (4.5, 12.0)	<0.001	2.71	(1.69, 4.34)	
	Asia	Placebo qd + Fulv	8/ 38 (21.1)	NE (NE, NE)			
	Europe	24/ 86 (27.9)	36.8 (18.2, NE)				
	Latin America	5/ 17 (29.4)	NE (11.7, NE)				
	North America	6/ 24 (25.0)	17.5 (NE, NE)				
	Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
Prior inhibitor	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	18/ 32 (56.3)	4.1 (1.4, NE)	0.003	3.52	(1.45, 8.51)
	Europe	41/ 86 (47.7)	8.3 (5.6, NE)	0.017	1.84	(1.11, 3.06)	
	Latin America	5/ 14 (35.7)	NE (1.0, NE)	0.660	1.34	(0.37, 4.87)	
	North America	13/ 19 (68.4)	5.6 (1.0, 24.0)	0.046	2.81	(0.98, 8.12)	
	Other	15/ 18 (83.3)	1.2 (0.5, 2.8)	0.006	6.11E7	(0.00, NE)	
	CDK4/6 No prior use	Placebo qd + Fulv	41/160 (25.6)	36.8 (21.4, NE)			
	Prior use	2/ 11 (18.2)	NE (1.4, NE)				
	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	85/160 (53.1)	7.1 (4.5, 15.7)	<0.001	2.47	(1.70, 3.59)

Soc: Investigations

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
				p-value		95% CI [d]
Lung and/or Liver metastases	Prior use Absent	7/ 9 (77.8)	2.8 (0.3, NE)	0.034	4.82	(0.98, 23.74)
	Placebo qd + Fulv	20/ 86 (23.3)	36.8 (18.4, 36.8)			
Visceral disease	Present Absent	23/ 85 (27.1)	NE (11.7, NE)	<0.001	2.42	(1.42, 4.11)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	44/ 85 (51.8)	8.1 (3.7, 27.6)			
	Present No	48/ 84 (57.1)	5.6 (1.7, 8.3)	<0.001	2.71	(1.64, 4.46)
	Placebo qd + Fulv	17/ 72 (23.6)	36.8 (18.4, 36.8)			
	Yes No	26/ 99 (26.3)	NE (11.7, NE)	0.002	2.38	(1.34, 4.24)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	38/ 76 (50.0)	9.2 (3.7, NE)			
Yes	54/ 93 (58.1)	5.6 (2.8, 8.3)	<0.001	2.67	(1.66, 4.27)	

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_05i.sas@@/main/3 15JUL20:10:22

Final

Table 11.4-6i
Time to first grade 3/4 adverse event by SOC and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

Subgroup		Events/N (%)		Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a] -- p-value	Hazard ratio [c]	Cox model [a] -- 95% CI [d]
Soc: Gastrointestinal disorders								
Age Group 1	< 65 Years	Placebo	qd + 2/ 88 (2.3)	NE (NE, NE)				
	>= 65 Years	Fulv	5/ 83 (6.0)	NE (NE, NE)				
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib	13/ 95 (13.7)	NE (NE, NE)		0.009	5.77	(1.30, 25.64)
	>= 65 Years	300mg qd + Fulv	13/ 74 (17.6)	NE (NE, NE)		0.024	3.11	(1.10, 8.81)
	< 75 Years	Placebo	qd + 6/145 (4.1)	NE (NE, NE)				
	>= 75 Years	Fulv	1/ 26 (3.8)	NE (20.2, NE)				
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib	21/149 (14.1)	NE (NE, NE)		0.009	3.15	(1.27, 7.83)
	>= 75 Years	300mg qd + Fulv	5/ 20 (25.0)	NE (5.5, NE)		0.007	1.29E8	(0.00, NE)
	No	Placebo	qd + 5/136 (3.7)	NE (NE, NE)				
	Yes	Fulv	2/ 35 (5.7)	NE (NE, NE)				
	No	Alpelisib	21/127 (16.5)	NE (NE, NE)		0.001	4.45	(1.67, 11.84)
		300mg qd + Fulv						

Soc: Gastrointestinal disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% CI) (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
ECOG performance status	Yes	5/ 42 (11.9)	NE (NE, NE)	0.346	2.16	(0.42, 11.15)
	0	4/113 (3.5)	NE (NE, NE)			
Endocr. Status & Line of Therapy	1	3/ 57 (5.3)	NE (20.2, NE)	0.005	4.21	(1.42, 12.54)
	0	17/112 (15.2)	NE (NE, NE)			
	1	9/ 56 (16.1)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	3/ 70 (4.3)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
Second Line (progression following metastatic treatment only)	1/ 45 (2.2)	NE (NE, NE)				
First Line Endocrine Resistant	10/ 68 (14.7)	NE (NE, NE)	0.058	3.26	(0.89, 11.86)	

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

Soc: Gastrointestinal disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
				p-value		95% CI [d]
First Line Endocrine Sensitive	3/ 20 (15.0)	NE (NE, NE)		0.374	2.69	(0.28, 26.09)
Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	5/ 24 (20.8)	NE (8.2, NE)		0.033	7.86E7	(0.00, NE)
Second Line (progression following metastatic treatment only)	6/ 41 (14.6)	NE (NE, NE)		0.038	6.93	(0.83, 57.96)
Endocrine status	Primary resistant	Placebo qd + 0/ 22 (0.0)	Fulv			
	Secondary resistant Sensitive	6/127 (4.7)				
Estr. & Porgest. receptor status	Primary resistant	1/ 19 (5.3)				
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv 2/ 23 (8.7)		0.245	7.38E7	(0.00, NE)
	Secondary resistant Sensitive	19/119 (16.0)		0.007	3.29	(1.31, 8.24)
	Both positive	3/ 20 (15.0)		0.374	2.69	(0.28, 26.09)
	Positive Negative	Placebo qd + 7/131 (5.3)	Fulv			
		0/ 38 (0.0)				

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

Soc: Gastrointestinal disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Prior chemotherapy use	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/118 (12.7)	NE (NE, NE)		0.049	2.41	(0.98, 5.95)
	Positive		10/ 46 (21.7)	NE (NE, NE)		0.006	6.92E7	(0.00, NE)
	Negative Adjuvant	Placebo qd + Fulv	3/ 83 (3.6)	NE (NE, NE)				
Line of adv. anti-cancer treatment	Neoadjuvant No Prior Use Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 22 (0.0) 4/ 65 (6.2)	NE (NE, NE) NE (NE, NE)		0.008	4.65	(1.33, 16.20)
	Neoadjuvant No Prior Use Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/ 78 (19.2)	NE (NE, NE)				
	First Line	Placebo qd + Fulv	0/ 24 (0.0) 11/ 67 (16.4)	NE (NE, NE) NE (24.9, NE)		0.019	3.74	(1.15, 12.12)
	Second Line First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 89 (4.5)	NE (NE, NE)				
Presence of liver metastases	Second Line First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 81 (2.5) 13/ 88 (14.8)	NE (NE, NE) NE (NE, NE)		0.036	3.12	(1.02, 9.60)
	Second Line No	Placebo qd + Fulv	13/ 79 (16.5) 7/118 (5.9)	NE (24.9, NE) NE (NE, NE)				
	Yes		0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)		0.037	2.46	(1.02, 5.91)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	18/120 (15.0)	NE (NE, NE)				
	Yes		8/ 49 (16.3)	NE (15.4, NE)		0.006	7.69E7	(0.00, NE)

Alpelisib (Piqray®)

Seite 592 von 2085

Soc: Gastrointestinal disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of lung Metastases	No	4/103 (3.9)	NE (NE, NE)			
	Yes	3/68 (4.4)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	No	19/112 (17.0)	NE (NE, NE)	0.005	4.20	(1.43, 12.40)
	Yes	7/57 (12.3)	NE (NE, NE)	0.150	2.60	(0.67, 10.07)
	< 3	5/112 (4.5)	NE (NE, NE)			
	>= 3	2/59 (3.4)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	< 3	19/121 (15.7)	NE (NE, NE)	0.010	3.42	(1.27, 9.16)
	>= 3	7/48 (14.6)	NE (14.5, NE)	0.018	8.26	(1.01, 67.22)
	Exon 20	3/80 (3.8)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 9	3/77 (3.9)	NE (NE, NE)			
	Exon 20	16/92 (17.4)	NE (NE, NE)	0.010	4.40	(1.28, 15.12)
	Exon 9	10/68 (14.7)	NE (24.9, NE)	0.047	3.48	(0.94, 12.86)
	E542K	2/29 (6.9)	NE (20.2, NE)			
	E545X	0/43 (0.0)	NE (NE, NE)			
	H1047X	3/80 (3.8)	NE (NE, NE)			

Soc: Gastrointestinal disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 20 (25.0)	NE (7.0, NE)		0.139	3.36	(0.61, 18.39)
	E545X		5/ 45 (11.1)	NE (24.9, NE)		0.033	7.33E7	(0.00, NE)
	H1047X		16/ 92 (17.4)	NE (NE, NE)		0.010	4.40	(1.28, 15.12)
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Positive		7/131 (5.3)	NE (NE, NE)				
	Negative	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/ 46 (21.7)	NE (NE, NE)		0.006	6.92E7	(0.00, NE)
Prior Tamoxifen Use	Positive		15/120 (12.5)	NE (NE, NE)		0.052	2.39	(0.97, 5.89)
	No	Placebo qd + Fulv	4/110 (3.6)	NE (NE, NE)				
	Yes		3/ 61 (4.9)	NE (NE, NE)				
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/109 (14.7)	NE (24.9, NE)		0.006	4.16	(1.39, 12.46)
PTEN loss of expression	Yes		10/ 60 (16.7)	NE (NE, NE)		0.091	2.93	(0.80, 10.76)
	No	Placebo qd + Fulv	7/156 (4.5)	NE (NE, NE)				
	Yes		0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)				
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	25/163 (15.3)	NE (NE, NE)		0.003	3.38	(1.46, 7.82)
	Yes		1/ 6 (16.7)	NE (1.4, NE)		0.221	1.3E8	(0.00, NE)

Soc: Gastrointestinal disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Race Group 1	Asian	Placebo	0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)				
		Fulv						
	Other White		3/ 20 (15.0) 3/108 (2.8)	NE (20.2, NE) NE (NE, NE)				
	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 34 (14.7)	NE (NE, NE)		0.013	1.02E8	(0.00, NE)
Region 1	Other White		2/ 17 (11.8) 19/117 (16.2)	NE (NE, NE) NE (NE, NE)		0.594 0.004	0.61 5.03	(0.10, 3.80) (1.48, 17.15)
		Asia	Placebo	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
		Fulv						
	Europe		5/ 86 (5.8)	NE (NE, NE)				
	Latin America		1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)				
	North America		1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)				
	Other		0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 32 (12.5)	NE (NE, NE)		0.025	1.03E8	(0.00, NE)
	Europe		12/ 86 (14.0)	NE (NE, NE)		0.132	2.19	(0.77, 6.25)
	Latin America		0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)		0.232	0.00	(0.00, NE)
North America		4/ 19 (21.1)	NE (7.0, NE)		0.493	2.19	(0.22, 21.55)	
Other		6/ 18 (33.3)	NE (4.2, NE)		0.147	4.25E7	(0.00, NE)	
Prior inhibitor	CDK4/6	No prior use	6/160 (3.8)	NE (NE, NE)				
		Prior use	1/ 11 (9.1)	NE (NE, NE)				

Soc: Gastrointestinal disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]
						p-value	Hazard ratio [c]
Lung and/or Liver metastases	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	25/160 (15.6)	NE (NE, NE)		<0.001	4.11 (1.69, 10.03)
	Prior use		1/ 9 (11.1)	NE (7.0, NE)		0.860	0.77 (0.05, 13.24)
	Absent	Placebo qd + Fulv	5/ 86 (5.8)	NE (NE, NE)			
Visceral disease	Present	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 85 (2.4)	NE (NE, NE)		0.042	2.77 (0.99, 7.70)
	Absent		14/ 85 (16.5)	NE (NE, NE)			
	Present	Placebo qd + Fulv	12/ 84 (14.3)	NE (NE, NE)		0.009	5.76 (1.29, 25.75)
	No		4/ 72 (5.6)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 99 (3.0)	NE (NE, NE)		0.065	2.79 (0.90, 8.69)
	No		12/ 76 (15.8)	NE (NE, NE)			
	Yes		14/ 93 (15.1)	NE (NE, NE)		0.005	5.00 (1.43, 17.47)

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

Table 11.4-6i
Time to first grade 3/4 adverse event by SOC and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

Soc: General disorders and administration site conditions

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	0/ 88 (0.0)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years		1/ 83 (1.2)	NE (NE, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 95 (6.3)	NE (NE, NE)	0.023	2.59E7	(0.00, NE)
	>= 65 Years		8/ 74 (10.8)	NE (NE, NE)	0.016	8.45	(1.06, 67.74)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	0/145 (0.0)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years		1/ 26 (3.8)	NE (20.2, NE)			
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/149 (8.1)	NE (NE, NE)	<0.001	2.76E7	(0.00, NE)
	>= 75 Years		2/ 20 (10.0)	17.2 (17.2, NE)	0.203	4.50	(0.37, 54.06)
	No	Placebo qd + Fulv	1/136 (0.7)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/127 (10.2)	NE (NE, NE)	0.001	13.37	(1.75, 102.34)
	Yes		1/ 42 (2.4)	NE (NE, NE)	0.358	2.53E7	(0.00, NE)

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

Soc: General disorders and administration site conditions

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
ECOG performance status	0	Placebo qd + Fulv	0/113 (0.0)	NE (NE, NE)			
	1		1/ 57 (1.8)	NE (20.2, NE)			
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	11/112 (9.8)	NE (NE, NE)	<0.001	2.97E7	(0.00, NE)
	1		3/ 56 (5.4)	NE (NE, NE)	0.368	2.74	(0.28, 26.78)
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + Fulv	1/ 70 (1.4)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive		0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)		0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)		0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 68 (11.8)	NE (NE, NE)	0.027	7.40	(0.92, 59.49)
	First Line Endocrine Sensitive		0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			

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

Soc: General disorders and administration site conditions

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
				p-value		95% CI [d]
Endocrine status	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)	0.371	6.56E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	5/ 41 (12.2)	NE (NE, NE)	0.019	8.9E7	(0.00, NE)
	Primary resistant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)	0.038	1.24E8	(0.00, NE)
	Secondary resistant	1/127 (0.8)	NE (NE, NE)			
Estr. & Porgest. receptor status	Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)	0.004	11.16	(1.44, 86.56)
	Primary resistant	3/ 23 (13.0)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant	11/119 (9.2)	NE (NE, NE)	0.006	10.32	(1.32, 80.73)
	Sensitive	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
Both positive	1/131 (0.8)	NE (NE, NE)	0.072	6.62E7	(0.00, NE)	
Positive Negative	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				
Both positive	10/118 (8.5)	NE (NE, NE)				
Positive Negative	4/ 46 (8.7)	NE (NE, NE)				

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

Soc: General disorders and administration site conditions

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant		0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use		1/ 65 (1.5)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 78 (5.1)	NE (NE, NE)	0.059	7.31E7	(0.00, NE)
Line of adv. anti-cancer treatment	Neoadjuvant		2/ 24 (8.3)	NE (NE, NE)	0.238	5.98E7	(0.00, NE)
	No Prior Use		8/ 67 (11.9)	NE (NE, NE)	0.006	11.50	(1.37, 96.85)
	First Line	Placebo qd + Fulv	1/ 89 (1.1)	NE (NE, NE)			
	Second Line		0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)			
Presence of liver metastases	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 88 (9.1)	NE (NE, NE)	0.025	7.54	(0.94, 60.40)
	Second Line		6/ 79 (7.6)	NE (NE, NE)	0.014	8.08E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	1/118 (0.8)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)			
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/120 (8.3)	NE (NE, NE)	0.008	9.70	(1.24, 75.78)
	Yes		4/ 49 (8.2)	NE (NE, NE)	0.040	3.16E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	0/103 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		1/ 68 (1.5)	NE (NE, NE)			

Soc: General disorders and administration site conditions

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/112 (5.4)	NE (NE, NE)		0.016	2.84E7	(0.00, NE)
	Yes		8/ 57 (14.0)	NE (NE, NE)		0.013	8.84	(1.10, 70.69)
	< 3	Placebo qd + Fulv	1/112 (0.9)	NE (NE, NE)				
PIK4CA Mutation by location	>= 3		0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)		0.056	6.02	(0.74, 49.03)
	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/121 (5.8)	NE (NE, NE)		0.004	9.68E7	(0.00, NE)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	7/ 48 (14.6)	NE (NE, NE)				
PIK3CA Mutation	Exon 9		1/ 77 (1.3)	NE (NE, NE)		0.010	2.49E7	(0.00, NE)
	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 92 (8.7)	NE (NE, NE)		0.146	4.43	(0.49, 39.69)
	Exon 9		4/ 68 (5.9)	NE (NE, NE)				
	E542K	Placebo qd + Fulv	1/ 29 (3.4)	NE (20.2, NE)		0.317	0.00	(0.00, NE)
	E545X		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)				
	H1047X		0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)				
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)		0.105	7.1E7	(0.00, NE)
	E545X		3/ 45 (6.7)	NE (NE, NE)		0.010	2.49E7	(0.00, NE)
	H1047X		8/ 92 (8.7)	NE (NE, NE)				

Soc: General disorders and administration site conditions

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + 0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Positive	Fulv	NE (NE, NE)			
Prior Tamoxifen Use	Negative	Alpelisib 4/ 46 (8.7)	NE (NE, NE)	0.072	6.62E7	(0.00, NE)
	Positive	300mg qd + Fulv	NE (NE, NE)	0.006	10.15	(1.30, 79.43)
	No	Placebo qd + 0/110 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes	Fulv	NE (NE, NE)			
PTEN loss of expression	No	Alpelisib 11/109 (10.1)	NE (NE, NE)	<0.001	3.11E7	(0.00, NE)
	Yes	300mg qd + Fulv	NE (NE, NE)	0.551	1.98	(0.20, 19.57)
	No	Placebo qd + 1/156 (0.6)	NE (NE, NE)			
	Yes	Fulv	NE (NE, NE)			
Race Group 1	No	Alpelisib 14/163 (8.6)	NE (NE, NE)	0.001	13.06	(1.72, 99.36)
	Yes	300mg qd + Fulv	NE (NE, NE)			
	Asian	Placebo qd + 0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other White	1/ 20 (5.0)	NE (20.2, NE)			
		0/108 (0.0)	NE (NE, NE)			

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

Soc: General disorders and administration site conditions

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Region 1	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 34 (8.8)	NE (NE, NE)		0.060	9.66E7	(0.00, NE)
	Other		1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)		0.850	1.31	(0.08, 21.47)
	White		10/117 (8.5)	NE (NE, NE)		0.004	2.48E7	(0.00, NE)
	Asia	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Europe		1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE)				
	Latin America		0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)				
	North America		0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Other		0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 32 (6.3)	NE (NE, NE)		0.119	1.01E8	(0.00, NE)
	Europe		10/ 86 (11.6)	NE (NE, NE)		0.013	8.77	(1.12, 68.81)
Prior inhibitor	CDK4/6		1/ 14 (7.1)	NE (NE, NE)		0.403	5.9E7	(0.00, NE)
	No prior use	Placebo qd + Fulv	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)		0.705	1.1E7	(0.00, NE)
	Prior use		1/ 18 (5.6)	NE (NE, NE)				
	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/160 (0.6)	NE (NE, NE)		<0.001	13.67	(1.80, 104.00)
	Prior use		0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)				
	No prior use		14/160 (8.8)	NE (NE, NE)				
	Prior use		0/ 9 (0.0)	NE (NE, NE)				

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

Soc: General disorders and administration site conditions

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Lung and/or metastases	Placebo qd + Fulv	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 85 (1.2)	NE (NE, NE)	0.013	3.05E7	(0.00, NE)
Visceral disease	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 85 (7.1)	NE (NE, NE)	0.025	7.53	(0.94, 60.31)
	Placebo qd + Fulv	8/ 84 (9.5)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 72 (0.0)	NE (NE, NE)	0.052	2.8E7	(0.00, NE)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 99 (1.0)	NE (NE, NE)	0.005	10.65	(1.35, 83.69)

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_06i.sas@@/main/2 15JUL20:10:21

Final

Table 11.4-6i
Time to first grade 3/4 adverse event by SOC and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Log-rank test [a]		Cox model [a]	
			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	6/ 88 (6.8)	NE (NE, NE)		
	>= 65 Years		7/ 83 (8.4)	NE (NE, NE)		
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	33/ 95 (34.7)	NE (22.3, NE)	<0.001	5.93 (2.48, 14.17)
	>= 65 Years		42/ 74 (56.8)	6.5 (0.9, NE)	<0.001	10.39 (4.40, 24.52)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	12/145 (8.3)	NE (NE, NE)		
	>= 75 Years		1/ 26 (3.8)	NE (NE, NE)		
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	61/149 (40.9)	NE (7.5, NE)	<0.001	6.07 (3.27, 11.28)
	>= 75 Years		14/ 20 (70.0)	1.0 (0.5, 7.3)	<0.001	24.25 (3.17, 185.77)
	No	Placebo qd + Fulv	12/136 (8.8)	NE (NE, NE)		
	Yes		1/ 35 (2.9)	NE (NE, NE)		
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	58/127 (45.7)	NE (4.1, NE)	<0.001	6.65 (3.57, 12.40)
	Yes		17/ 42 (40.5)	27.6 (7.3, NE)	<0.001	18.17 (2.41, 136.92)

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

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
ECOG performance status	0	7/113 (6.2)	NE (NE, NE)			
	1	6/ 57 (10.5)	NE (NE, NE)			
	0	46/112 (41.1)	27.6 (7.5, NE)	<0.001	7.94	(3.58, 17.59)
	1	28/ 56 (50.0)	7.1 (0.9, NE)	<0.001	6.62	(2.71, 16.17)
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	6/ 70 (8.6)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	1/ 19 (5.3)	NE (18.6, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	1/ 23 (4.3)	NE (11.4, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	4/ 45 (8.9)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	32/ 68 (47.1)	22.3 (4.2, NE)	<0.001	6.97	(2.90, 16.74)
	First Line Endocrine Sensitive	9/ 20 (45.0)	NE (0.5, NE)	0.002	14.77	(1.78, 122.61)

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

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]	
				p-value		95% CI [d]	
	8/ 24 (33.3)	NE (7.1, NE)		0.028	7.38	(0.92, 59.33)	
	22/ 41 (53.7)	7.4 (0.5, NE)		<0.001	9.38	(3.20, 27.52)	
Endocrine status	Primary resistant	Placebo qd + Fulv	2/ 22 (9.1)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant		10/127 (7.9)	NE (NE, NE)			
	Sensitive		1/ 19 (5.3)	NE (18.6, NE)			
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 23 (30.4)	NE (1.4, NE)	0.051	4.27	(0.88, 20.80)
	Secondary resistant		56/119 (47.1)	22.3 (4.2, NE)	<0.001	7.91	(4.02, 15.56)
	Sensitive		9/ 20 (45.0)	NE (0.5, NE)	0.002	14.77	(1.78, 122.61)
Estr. & Porgest. receptor status	Both positive	Placebo qd + Fulv	9/131 (6.9)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative		4/ 38 (10.5)	NE (NE, NE)			
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	54/118 (45.8)	22.3 (4.2, NE)	<0.001	8.70	(4.29, 17.66)
	Positive Negative		19/ 46 (41.3)	27.6 (4.6, NE)	0.004	4.38	(1.46, 13.09)

Alpelisib (Piqray®)

Seite 608 von 2085

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

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	7/ 83 (8.4)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant		2/ 22 (9.1)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use		4/ 65 (6.2)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	32/ 78 (41.0)	NE (7.1, NE)	<0.001	5.92	(2.60, 13.49)
Line of adv. anti-cancer treatment	Neoadjuvant		10/ 24 (41.7)	27.6 (1.0, NE)	0.029	4.69	(1.02, 21.57)
	No Prior Use		33/ 67 (49.3)	7.3 (0.7, NE)	<0.001	11.56	(4.08, 32.78)
	First Line	Placebo qd + Fulv	7/ 89 (7.9)	NE (NE, NE)			
	Second Line		6/ 81 (7.4)	NE (NE, NE)			
Presence of liver metastases	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	41/ 88 (46.6)	22.3 (4.2, NE)	<0.001	7.53	(3.37, 16.82)
	Second Line		34/ 79 (43.0)	NE (4.0, NE)	<0.001	7.77	(3.25, 18.54)
	No	Placebo qd + Fulv	8/118 (6.8)	NE (NE, NE)			
	Yes		5/ 53 (9.4)	NE (NE, NE)			
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	52/120 (43.3)	27.6 (7.3, NE)	<0.001	8.03	(3.81, 16.91)
	Yes		23/ 49 (46.9)	6.5 (1.9, NE)	<0.001	5.94	(2.25, 15.65)
	No	Placebo qd + Fulv	8/103 (7.8)	NE (NE, NE)			
	Yes		5/ 68 (7.4)	NE (NE, NE)			

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]
						p-value	Hazard ratio [c]
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	51/112 (45.5)	22.3 (5.6, NE)		<0.001	7.17 (3.40, 15.12)
	Yes		24/ 57 (42.1)	NE (1.9, NE)		<0.001	7.56 (2.87, 19.93)
	< 3	Placebo qd + Fulv	7/112 (6.3)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	>= 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 59 (10.2)	NE (NE, NE)		<0.001	9.67 (4.40, 21.25)
	< 3		56/121 (46.3)	27.6 (4.6, NE)		<0.001	9.67 (4.40, 21.25)
	>= 3	Placebo qd + Fulv	19/ 48 (39.6)	NE (4.1, NE)		<0.001	4.62 (1.83, 11.66)
PIK3CA Mutation	Exon 9	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 77 (7.8)	NE (NE, NE)		<0.001	6.91 (2.91, 16.40)
	Exon 20		38/ 92 (41.3)	NE (5.6, NE)		<0.001	6.91 (2.91, 16.40)
	Exon 9 E542K	Placebo qd + Fulv	32/ 68 (47.1)	27.6 (4.0, NE)		<0.001	7.46 (3.10, 17.94)
PIK3CA Mutation	E542K		5/ 29 (17.2)	NE (11.4, NE)			
	E545X H1047X	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 43 (2.3)	NE (NE, NE)		0.015	3.88 (1.22, 12.35)
	E542K		6/ 80 (7.5)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	E542K		9/ 20 (45.0)	27.6 (1.9, 27.6)		0.015	3.88 (1.22, 12.35)
	E545X H1047X	Alpelisib 300mg qd + Fulv	21/ 45 (46.7)	NE (0.7, NE)		<0.001	24.11 (3.23, 180.01)
			38/ 92 (41.3)	NE (5.6, NE)		<0.001	6.91 (2.91, 16.40)

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + 4/ 38 (10.5)	NE (NE, NE)				
	Positive	Fulv	9/131 (6.9)	NE (NE, NE)			
Prior Tamoxifen Use	Negative	Alpelisib 300mg qd + Fulv	19/ 46 (41.3)	27.6 (4.6, NE)	0.004	4.38	(1.46, 13.09)
	Positive	Placebo qd + Fulv	56/120 (46.7)	22.3 (4.0, NE)	<0.001	8.94	(4.41, 18.11)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/110 (8.2)	NE (NE, NE)	<0.001	8.65	(4.26, 17.56)
	Yes	Placebo qd + Fulv	4/ 61 (6.6)	NE (NE, NE)	0.001	5.05	(1.72, 14.82)
PTEN loss of expression	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	55/109 (50.5)	6.5 (1.6, NE)	<0.001	7.34	(3.99, 13.53)
	Yes	Placebo qd + Fulv	20/ 60 (33.3)	NE (27.6, NE)	0.259	3.65	(0.33, 40.40)
Race Group 1	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 14 (7.1)	NE (11.4, NE)			
	Yes	Placebo qd + Fulv	12/156 (7.7)	NE (NE, NE)			
Asian	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 6 (33.3)	NE (0.3, NE)			
	Other	Placebo qd + Fulv	1/ 40 (2.5)	NE (NE, NE)			
White	Other	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)			
	White	Placebo qd + Fulv	10/108 (9.3)	NE (NE, NE)			

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

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Region 1	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/ 34 (47.1)	7.5 (0.7, NE)		<0.001	24.57 (3.24, 186.25)	
	Other		10/ 17 (58.8)	1.0 (0.3, NE)		0.002	8.00 (1.71, 37.56)	
	White		49/117 (41.9)	27.6 (7.1, NE)		<0.001	5.20 (2.63, 10.29)	
	Asia	Placebo qd + Fulv	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)				
	Europe		7/ 86 (8.1)	NE (NE, NE)				
	Latin America		2/ 17 (11.8)	NE (NE, NE)				
	North America		3/ 24 (12.5)	NE (NE, NE)				
	Other		0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/ 32 (50.0)	7.5 (0.5, NE)		<0.001	24.97 (3.29, 189.21)	
	Europe		33/ 86 (38.4)	27.6 (22.3, NE)		<0.001	5.65 (2.50, 12.81)	
Prior inhibitor	CDK4/6	No prior use	Latin America	9/ 14 (64.3)	1.0 (0.3, NE)		0.005	7.29 (1.51, 35.12)
			North America	10/ 19 (52.6)	7.1 (0.5, NE)		0.015	4.51 (1.20, 17.01)
			Other	7/ 18 (38.9)	NE (1.1, NE)		0.057	5.76E7 (0.00, NE)
		Prior use	Placebo qd + Fulv	12/160 (7.5)	NE (NE, NE)			
			Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 11 (9.1)	NE (NE, NE)			
		No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	72/160 (45.0)	27.6 (5.6, NE)		<0.001	7.69 (4.17, 14.19)
		Prior use		3/ 9 (33.3)	NE (0.3, NE)		0.215	3.80 (0.39, 36.84)

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
				p-value		95% CI [d]
Lung and/or metastases	6/ 86 (7.0)	NE (NE, NE)				
	7/ 85 (8.2)	NE (NE, NE)				
	39/ 85 (45.9)	22.3 (7.1, NE)		<0.001	8.28	(3.50, 19.58)
Visceral disease	36/ 84 (42.9)	NE (3.0, NE)		<0.001	6.64	(2.95, 14.94)
	4/ 72 (5.6)	NE (NE, NE)				
	9/ 99 (9.1)	NE (NE, NE)				
	35/ 76 (46.1)	22.3 (7.1, NE)		<0.001	10.46	(3.71, 29.44)
	40/ 93 (43.0)	NE (4.1, NE)		<0.001	6.84	(3.19, 14.65)

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_06i.sas@@/main/2 15JUL20:10:21

Final

Table 11.4-6i
Time to first grade 3/4 adverse event by SOC and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% CI) (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a] p-value	Hazard ratio [c]	Cox model [a] 95% CI [d]
Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders							
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	1/ 88 (1.1)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years		0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	24/ 95 (25.3)	NE (NE, NE)	<0.001	23.63	(3.19, 174.89)
	>= 65 Years		21/ 74 (28.4)	NE (NE, NE)	<0.001	1.03E8	(0.00, NE)
Age Group 2	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	1/145 (0.7)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years		0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	39/149 (26.2)	NE (NE, NE)	<0.001	42.75	(5.87, 311.16)
	>= 75 Years		6/ 20 (30.0)	NE (1.8, NE)	0.005	1.11E8	(0.00, NE)
Bone lesions only	No	Placebo qd + Fulv	0/136 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		1/ 35 (2.9)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	31/127 (24.4)	NE (NE, NE)	<0.001	3.67E7	(0.00, NE)
	Yes		14/ 42 (33.3)	NE (18.8, NE)	<0.001	13.68	(1.80, 104.08)

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
ECOG performance status	0	1/113 (0.9)	NE (NE, NE)			
	1	0/ 57 (0.0)	NE (NE, NE)			
	0	36/112 (32.1)	NE (NE, NE)	<0.001	44.42	(6.07, 325.14)
	1	9/ 56 (16.1)	NE (NE, NE)	0.002	8.74E7	(0.00, NE)
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	0/ 70 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	17/ 68 (25.0)	NE (NE, NE)	<0.001	1.05E8	(0.00, NE)
	First Line Endocrine Sensitive	8/ 20 (40.0)	NE (0.5, NE)	0.002	9.66E7	(0.00, NE)

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

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]	
				p-value		95% CI [d]	
Endocrine status	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	5/ 24 (20.8)	NE (NE, NE)	0.027	8E7	(0.00, NE)	
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	11/ 41 (26.8)	NE (NE, NE)	<0.001	1.1E8	(0.00, NE)	
	Primary resistant	Placebo qd + Fulv	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
		Secondary resistant	1/127 (0.8)	NE (NE, NE)			
	Sensitive	Placebo qd + Fulv	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
		Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 23 (30.4)	NE (4.6, NE)	0.041	7.32E7	(0.00, NE)
	Secondary resistant	Placebo qd + Fulv	30/119 (25.2)	NE (NE, NE)	<0.001	35.19	(4.80, 258.13)
		Sensitive	8/ 20 (40.0)	NE (0.5, NE)	0.002	9.66E7	(0.00, NE)
	Estr. & Porgest. receptor status	Both positive	Placebo qd + Fulv	1/131 (0.8)			
		Positive Negative	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)			
Both positive		Alpelisib 300mg qd + Fulv	29/118 (24.6)	<0.001	36.50	(4.96, 268.50)	
	Positive Negative	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/ 46 (32.6)	<0.001	8.56E7	(0.00, NE)	

Alpelisib (Piqray®)

Seite 616 von 2085

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

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	1/ 83 (1.2)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant		0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use		0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/ 78 (20.5)	NE (NE, NE)	<0.001	19.06	(2.51, 144.71)
Line of adv. anti-cancer treatment	Neoadjuvant		9/ 24 (37.5)	NE (0.4, NE)	0.002	8.38E7	(0.00, NE)
	No Prior Use		20/ 67 (29.9)	NE (NE, NE)	<0.001	9.02E7	(0.00, NE)
	First Line	Placebo qd + Fulv	0/ 89 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line		0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)			
Presence of liver metastases	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	25/ 88 (28.4)	NE (NE, NE)	<0.001	9.71E7	(0.00, NE)
	Second Line		20/ 79 (25.3)	NE (NE, NE)	<0.001	1.06E8	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	1/118 (0.8)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)			
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	31/120 (25.8)	NE (NE, NE)	<0.001	35.19	(4.80, 257.91)
	Yes		14/ 49 (28.6)	NE (NE, NE)	<0.001	9.47E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	1/103 (1.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)			

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]
						p-value	Hazard ratio [c]
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	32/112 (28.6)	NE (NE, NE)		<0.001	33.27 (4.55, 243.52)
	Yes		13/ 57 (22.8)	NE (NE, NE)		<0.001	1.27E8 (0.00, NE)
	< 3	Placebo qd + Fulv	1/112 (0.9)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	>= 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)		<0.001	34.73 (4.75, 253.99)
	< 3		33/121 (27.3)	NE (NE, NE)		<0.001	1.24E8 (0.00, NE)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	12/ 48 (25.0)	NE (NE, NE)		<0.001	0/ 80 (0.0) NE (NE, NE)
PIK3CA Mutation	Exon 9	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 77 (1.3)	NE (NE, NE)		<0.001	9.34E7 (0.00, NE)
	Exon 20		26/ 92 (28.3)	NE (NE, NE)		<0.001	27.14 (3.63, 202.92)
	Exon 9 E542K	Placebo qd + Fulv	19/ 68 (27.9)	NE (NE, NE)		<0.001	0/ 29 (0.0) NE (NE, NE)
	E545X H1047X		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)		0.010	1.57E8 (0.00, NE)
	E545X H1047X		4/ 20 (20.0)	NE (NE, NE)		<0.001	9.54E7 (0.00, NE)
			14/ 45 (31.1)	NE (NE, NE)		<0.001	9.34E7 (0.00, NE)
			26/ 92 (28.3)	NE (NE, NE)		<0.001	9.34E7 (0.00, NE)

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

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/131 (0.8)	NE (NE, NE)	<0.001	8.56E7	(0.00, NE)
Prior Tamoxifen Use	Negative	Placebo qd + Fulv	15/ 46 (32.6)	NE (NE, NE)	<0.001	35.81	(4.87, 263.45)
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	29/120 (24.2)	NE (NE, NE)	<0.001	9.33E7	(0.00, NE)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + Fulv	0/110 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	14.15	(1.84, 108.64)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 61 (1.6)	NE (NE, NE)	<0.001	48.43	(6.67, 351.42)
Race Group 1	No	Placebo qd + Fulv	32/109 (29.4)	NE (NE, NE)	<0.001	14.15	(1.84, 108.64)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/ 60 (21.7)	NE (NE, NE)	<0.001	48.43	(6.67, 351.42)
Other White	Yes	Placebo qd + Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	48.43	(6.67, 351.42)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	44/163 (27.0)	NE (NE, NE)	<0.001	48.43	(6.67, 351.42)
Other White	Yes	Placebo qd + Fulv	1/ 6 (16.7)	NE (0.4, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)			
Other White	Yes	Placebo qd + Fulv	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/108 (0.0)	NE (NE, NE)			

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

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time	Log-rank	Hazard	Cox model
					CI	test [a]	ratio [c]	[a]
						p-value		95% CI [d]
Region 1	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/ 34 (44.1)	NE (0.4, NE)		<0.001	1.33E8	(0.00, NE)
	Other		0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)				
	White		30/117 (25.6)	NE (NE, NE)		<0.001	8.31E7	(0.00, NE)
	Asia	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Europe		0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Latin America		1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)				
	North America		0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Other		0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/ 32 (40.6)	NE (0.4, NE)		<0.001	1.35E8	(0.00, NE)
	Europe		21/ 86 (24.4)	NE (NE, NE)		<0.001	9.13E7	(0.00, NE)
Prior inhibitor	Latin America		0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)		0.414	0.00	(0.00, NE)
	North America		6/ 19 (31.6)	NE (1.4, NE)		0.002	1.53E8	(0.00, NE)
	Other		5/ 18 (27.8)	NE (4.6, NE)		0.242	3.8E7	(0.00, NE)
	CDK4/6 No prior use	Placebo qd + Fulv	1/160 (0.6)	NE (NE, NE)				
	Prior use		0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)				
	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	41/160 (25.6)	NE (NE, NE)		<0.001	46.48	(6.40, 337.82)
	Prior use		4/ 9 (44.4)	NE (0.3, NE)		0.018	1.19E8	(0.00, NE)

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Lung and/or metastases	Placebo qd + Fulv	1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 85 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	29.17	(3.95, 215.38)
Visceral disease	Placebo qd + Fulv	25/ 85 (29.4)	NE (NE, NE)	<0.001	3.42E7	(0.00, NE)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	20/ 84 (23.8)	NE (NE, NE)	<0.001	22.81	(3.07, 169.66)
	Placebo qd + Fulv	1/ 72 (1.4)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 99 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	3.7E7	(0.00, NE)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	22/ 76 (28.9)	NE (NE, NE)	<0.001		
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	23/ 93 (24.7)	NE (NE, NE)	<0.001		

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_06i.sas@@/main/2 15JUL20:10:21

Final

Table 11.4-6i
Time to first grade 3/4 adverse event by SOC and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

Soc: Vascular disorders						Log-rank test [a]		Cox model [a]
						--		--
Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI)	p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	2/ 88 (2.3)	NE (NE, NE)				
	>= 65 Years		1/ 83 (1.2)	NE (NE, NE)				
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 95 (5.3)	NE (NE, NE)		0.417	1.95	(0.38, 10.13)
	>= 65 Years		7/ 74 (9.5)	NE (27.4, NE)		0.028	7.45	(0.91, 60.81)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	2/145 (1.4)	NE (NE, NE)				
	>= 75 Years		1/ 26 (3.8)	NE (NE, NE)				
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/149 (6.7)	NE (NE, NE)		0.057	3.96	(0.86, 18.26)
	>= 75 Years		2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)		0.440	2.52	(0.22, 28.33)
	No	Placebo qd + Fulv	2/136 (1.5)	NE (NE, NE)				
	Yes		1/ 35 (2.9)	NE (NE, NE)				
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/127 (6.3)	NE (NE, NE)		0.096	3.48	(0.73, 16.56)
	Yes		4/ 42 (9.5)	NE (27.4, NE)		0.217	3.62	(0.40, 32.50)

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

Soc: Vascular disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
ECOG performance status	0	Placebo qd + Fulv	3/113 (2.7)	NE (NE, NE)			
	1		0/ 57 (0.0)	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/112 (8.0)	NE (NE, NE)	0.126	2.68	(0.72, 9.96)
	1		3/ 56 (5.4)	NE (NE, NE)	0.076	9.18E7	(0.00, NE)
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + Fulv	1/ 70 (1.4)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive		0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)		1/ 23 (4.3)	NE (11.5, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)		1/ 45 (2.2)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 68 (11.8)	NE (NE, NE)	0.020	7.99	(1.00, 64.10)
	First Line Endocrine Sensitive		1/ 20 (5.0)	NE (19.4, NE)	0.273	9.79E7	(0.00, NE)

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

Soc: Vascular disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]	
				p-value		95% CI [d]	
Endocrine status	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)	0.061	0.00	(0.00, NE)	
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	2/ 41 (4.9)	NE (27.4, NE)	0.657	1.71	(0.15, 19.05)	
	Primary resistant	1/ 22 (4.5)	NE (NE, NE)				
	Secondary resistant	2/127 (1.6)	NE (NE, NE)				
	Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Primary resistant	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)	0.371	0.00	(0.00, NE)	
	Secondary resistant	11/119 (9.2)	NE (NE, NE)	0.019	5.13	(1.13, 23.32)	
	Sensitive	1/ 20 (5.0)	NE (19.4, NE)	0.273	9.79E7	(0.00, NE)	
	Estr. & Porgest. receptor status	Both positive	3/131 (2.3)	NE (NE, NE)			
		Positive Negative	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
Both positive		10/118 (8.5)	NE (NE, NE)	0.069	3.15	(0.86, 11.58)	
	Positive Negative	2/ 46 (4.3)	NE (NE, NE)	0.231	6.04E7	(0.00, NE)	

Alpelisib (Piqray®)

Seite 624 von 2085

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

Soc: Vascular disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	1/ 83 (1.2)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant		0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use		2/ 65 (3.1)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 78 (7.7)	NE (NE, NE)	0.118	4.71	(0.56, 39.83)
Line of adv. anti-cancer treatment	Neoadjuvant		4/ 24 (16.7)	NE (19.4, NE)	0.085	6.26E7	(0.00, NE)
	No Prior Use		2/ 67 (3.0)	NE (NE, NE)	0.945	0.93	(0.13, 6.66)
	First Line	Placebo qd + Fulv	1/ 89 (1.1)	NE (NE, NE)			
	Second Line		2/ 81 (2.5)	NE (NE, NE)			
Presence of liver metastases	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 88 (10.2)	NE (NE, NE)	0.011	9.19	(1.16, 72.70)
	Second Line		3/ 79 (3.8)	NE (29.9, NE)	0.982	0.98	(0.16, 5.96)
	No	Placebo qd + Fulv	3/118 (2.5)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)			
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/120 (6.7)	NE (NE, NE)	0.171	2.45	(0.65, 9.26)
	Yes		4/ 49 (8.2)	29.9 (17.5, NE)	0.093	2.87E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	2/103 (1.9)	NE (NE, NE)			
	Yes		1/ 68 (1.5)	NE (NE, NE)			

Soc: Vascular disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]
						p-value	Hazard ratio [c]
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/112 (8.0)	NE (NE, NE)		0.069	3.76 (0.81, 17.41)
	Yes		3/ 57 (5.3)	NE (NE, NE)		0.271	3.31 (0.34, 31.89)
	< 3	Placebo qd + Fulv	2/112 (1.8)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	>= 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 59 (1.7)	NE (NE, NE)		0.090	3.51 (0.74, 16.55)
	< 3		9/121 (7.4)	NE (NE, NE)			
	>= 3	Placebo qd + Fulv	3/ 48 (6.3)	NE (NE, NE)		0.283	3.23 (0.34, 31.18)
PIK3CA Mutation	Exon 9		1/ 77 (1.3)	NE (NE, NE)			
	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 92 (5.4)	NE (NE, NE)		0.162	4.11 (0.48, 35.29)
	Exon 9 E542K	Placebo qd + Fulv	5/ 68 (7.4)	NE (29.9, NE)		0.125	4.68 (0.54, 40.81)
E545X H1047X	E542K		1/ 29 (3.4)	NE (NE, NE)			
	E545X	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)		0.248	3.82 (0.33, 43.69)
	H1047X		1/ 80 (1.3)	NE (NE, NE)			
E545X H1047X	E542K		2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)			
	E545X		3/ 45 (6.7)	NE (29.9, NE)		0.132	6.48E7 (0.00, NE)
	H1047X		5/ 92 (5.4)	NE (NE, NE)		0.162	4.11 (0.48, 35.29)

Soc: Vascular disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/131 (2.3)	NE (NE, NE)	0.231	6.04E7	(0.00, NE)
Prior Tamoxifen Use	Negative	Placebo qd + Fulv	2/ 46 (4.3)	NE (NE, NE)	0.072	3.11	(0.85, 11.43)
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/120 (8.3)	NE (NE, NE)	0.0502	4.17	(0.88, 19.74)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + Fulv	2/110 (1.8)	NE (NE, NE)	0.372	2.65	(0.29, 24.48)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 61 (1.6)	NE (NE, NE)	0.006	10.29	(1.33, 79.48)
Race Group 1	No	Placebo qd + Fulv	8/109 (7.3)	NE (27.4, NE)	0.199	0.00	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 60 (6.7)	NE (NE, NE)			
Other White	No	Placebo qd + Fulv	1/156 (0.6)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 14 (14.3)	NE (11.5, NE)			
Asian	No	Placebo qd + Fulv	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 40 (2.5)	NE (NE, NE)			
Other White	No	Placebo qd + Fulv	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/108 (1.9)	NE (NE, NE)			

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

Soc: Vascular disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Region 1	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 34 (2.9)	NE (NE, NE)		0.954	1.09	(0.07, 17.36)
	Other		2/ 17 (11.8)	27.4 (27.4, NE)		0.103	3.1E8	(0.00, NE)
	White		9/117 (7.7)	NE (NE, NE)		0.087	3.53	(0.76, 16.49)
	Asia	Placebo qd + Fulv	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)				
	Europe		2/ 86 (2.3)	NE (NE, NE)				
	Latin America		0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)				
	North America		0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Other		0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 32 (3.1)	NE (NE, NE)		0.952	1.09	(0.07, 17.40)
	Europe		9/ 86 (10.5)	NE (NE, NE)		0.044	4.27	(0.92, 19.81)
Latin America		0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)					
North America		1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)		0.176	1.78E8	(0.00, NE)	
Other		1/ 18 (5.6)	NE (29.9, NE)					
Prior inhibitor	CDK4/6	No prior use	Placebo qd + Fulv	3/160 (1.9)	NE (NE, NE)			
		Prior use		0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/160 (7.5)	NE (NE, NE)		0.036	3.56	(1.00, 12.70)
	Prior use		0/ 9 (0.0)	NE (NE, NE)				

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

Soc: Vascular disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Lung and/or metastases	Placebo qd + Fulv	2/ 86 (2.3)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 85 (1.2)	NE (NE, NE)	0.189	2.80	(0.56, 13.87)
Visceral disease	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 85 (7.1)	NE (NE, NE)			
	Placebo qd + Fulv	6/ 84 (7.1)	NE (29.9, NE)	0.096	5.10	(0.61, 42.89)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 72 (2.8)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 99 (1.0)	NE (NE, NE)	0.218	2.63	(0.53, 13.04)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 76 (7.9)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 93 (6.5)	NE (29.9, NE)	0.096	5.10	(0.61, 42.89)

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_06i.sas@@/main/2 15JUL20:10:21

Final

Table 11.4-7i
Time to first serious adverse event by SOC and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	2/ 88 (2.3)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years		1/ 83 (1.2)	NE (NE, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 95 (7.4)	NE (NE, NE)	0.093	3.55	(0.73, 17.17)
	>= 65 Years		16/ 74 (21.6)	NE (NE, NE)	<0.001	20.32	(2.69, 153.62)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	3/145 (2.1)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years		0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	17/149 (11.4)	NE (NE, NE)	0.002	5.78	(1.69, 19.75)
	>= 75 Years		6/ 20 (30.0)	NE (1.1, NE)	0.004	1.31E8	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	3/136 (2.2)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	18/127 (14.2)	NE (NE, NE)	<0.001	6.82	(2.01, 23.15)
	Yes		5/ 42 (11.9)	NE (NE, NE)	0.034	7.25E7	(0.00, NE)

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
ECOG performance status	0	NE (NE, NE)				
	1	NE (NE, NE)				
	0	NE (NE, NE)		<0.001	15.94	(2.11, 120.66)
	1	NE (NE, NE)		0.023	5.10	(1.07, 24.26)
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	NE (NE, NE)				
	First Line Endocrine Sensitive	NE (NE, NE)				
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	NE (NE, NE)				
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	NE (NE, NE)				
	First Line Endocrine Resistant	NE (NE, NE)		0.013	5.51	(1.20, 25.19)
	First Line Endocrine Sensitive	NE (NE, NE)		0.177	7.44E7	(0.00, NE)

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

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
				p-value		95% CI [d]
	3/ 24 (12.5)	NE (NE, NE)		0.082	8.2E7	(0.00, NE)
	8/ 41 (19.5)	NE (20.2, NE)		0.007	10.50	(1.29, 85.50)
Endocrine status	1/ 22 (4.5)	NE (NE, NE)				
	2/127 (1.6)	NE (NE, NE)				
	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
	4/ 23 (17.4)	NE (NE, NE)		0.157	4.30	(0.48, 38.76)
	16/119 (13.4)	NE (NE, NE)		<0.001	9.40	(2.15, 41.08)
	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)		0.177	7.44E7	(0.00, NE)
Prior chemotherapy use	2/ 83 (2.4)	NE (NE, NE)				
	1/ 22 (4.5)	NE (NE, NE)				
	0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)				
	13/ 78 (16.7)	NE (NE, NE)		0.002	7.85	(1.75, 35.13)

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

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Line of adv. anti- cancer treatment	Neoadjuvant No Prior Use	2/ 24 (8.3)	NE (NE, NE)	0.628	1.80	(0.16, 19.85)
	First Line	8/ 67 (11.9)	NE (NE, NE)	0.003	9.09E7	(0.00, NE)
	Placebo qd + Fulv	2/ 89 (2.2)	NE (NE, NE)			
	Second Line First Line	1/ 81 (1.2)	NE (NE, NE)	0.005	6.45	(1.44, 28.84)
Presence of liver metastases	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/ 88 (13.6)	NE (NE, NE)			
	Second Line No	11/ 79 (13.9)	NE (NE, NE)	0.003	11.63	(1.50, 90.26)
	Placebo qd + Fulv	1/118 (0.8)	NE (NE, NE)			
	Yes No	2/ 53 (3.8)	NE (NE, NE)	<0.001	16.35	(2.17, 123.25)
Presence of lung Metastases	Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/120 (13.3)	NE (NE, NE)			
	Yes No	7/ 49 (14.3)	NE (NE, NE)	0.056	4.12	(0.85, 19.83)
	Placebo qd + Fulv	2/103 (1.9)	NE (NE, NE)			
	Yes No	1/ 68 (1.5)	NE (NE, NE)	0.002	7.21	(1.65, 31.53)
Number of metastatic sites	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/112 (13.4)	NE (NE, NE)			
	Yes < 3	8/ 57 (14.0)	NE (NE, NE)	0.004	12.07	(1.47, 98.99)
	Placebo qd + Fulv	2/112 (1.8)	NE (NE, NE)			
>= 3	1/ 59 (1.7)	NE (NE, NE)				

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

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
						p-value		95% CI [d]
	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	17/121 (14.0)	NE (NE, NE)		<0.001	8.36	(1.93, 36.21)
	>= 3		6/ 48 (12.5)	NE (NE, NE)		0.017	8.84	(1.05, 74.75)
PIK4CA Mutation by location	Exon 20	Placebo qd + Fulv	2/ 80 (2.5)	NE (NE, NE)				
	Exon 9 Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 77 (1.3) 18/ 92 (19.6)	NE (NE, NE) NE (NE, NE)		<0.001	8.81	(2.03, 38.24)
PIK3CA Mutation	Exon 9 E542K	Placebo qd + Fulv	4/ 68 (5.9) 1/ 29 (3.4)	NE (NE, NE) NE (NE, NE)		0.133	4.63	(0.51, 41.57)
	E545X H1047X E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 43 (0.0) 2/ 80 (2.5) 1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE) NE (NE, NE) NE (NE, NE)		0.570	2.19	(0.14, 35.12)
Prior Tamoxifen Use	E545X H1047X		3/ 45 (6.7) 18/ 92 (19.6)	NE (NE, NE) NE (NE, NE)		0.107 <0.001	7.16E7 8.81	(0.00, NE) (2.03, 38.24)
	No	Placebo qd + Fulv	3/110 (2.7)	NE (NE, NE)				
	Yes		0/ 61 (0.0)	NE (NE, NE)				
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	18/109 (16.5)	NE (NE, NE)		<0.001	7.16	(2.09, 24.47)
	Yes		5/ 60 (8.3)	NE (NE, NE)		0.040	6.92E7	(0.00, NE)

Alpelisib (Piqray®)

Seite 635 von 2085

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

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
PTEN loss of No expression	3/156 (1.9)	NE (NE, NE)				
	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)				
	22/163 (13.5)	NE (NE, NE)		<0.001	7.45	(2.23, 24.89)
Race Group 1	1/ 6 (16.7)	NE (0.3, NE)		0.221	1.3E8	(0.00, NE)
Asian	0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)				
Other White	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)				
Asian	3/108 (2.8)	NE (NE, NE)				
	6/ 34 (17.6)	NE (20.2, NE)		0.010	9.01E7	(0.00, NE)
Other White	4/ 17 (23.5)	NE (1.4, NE)		0.027	1.09E8	(0.00, NE)
Region 1	13/117 (11.1)	NE (NE, NE)		0.016	4.15	(1.18, 14.59)
Asia	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				
Europe	1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE)				
Latin America	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)				
North America	2/ 24 (8.3)	NE (NE, NE)				
Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
Asia	6/ 32 (18.8)	NE (20.2, NE)		0.010	9.06E7	(0.00, NE)
Europe	11/ 86 (12.8)	NE (NE, NE)		0.002	12.08	(1.56, 93.63)

Alpelisib (Piqray®)

Seite 636 von 2085

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

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]	
				p-value		95% CI [d]	
	Latin America	3/ 14 (21.4)	NE (1.1, NE)	0.066	1.04E8	(0.00, NE)	
	North America	1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)	0.903	0.86	(0.08, 9.53)	
	Other	2/ 18 (11.1)	NE (NE, NE)	0.426	4.14E7	(0.00, NE)	
Prior inhibitor	CDK4/6 No prior use	Placebo qd + Fulv	2/160 (1.3)	NE (NE, NE)			
	Prior use No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 11 (9.1) 23/160 (14.4)	NE (NE, NE) NE (NE, NE)	<0.001	12.32	(2.90, 52.28)
Lung and/or Liver metastases	Prior use Absent	Placebo qd + Fulv	0/ 9 (0.0) 1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE) NE (NE, NE)	0.371	0.00	(0.00, NE)
	Present Absent	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 85 (2.4) 11/ 85 (12.9)	NE (NE, NE) NE (NE, NE)	0.003	11.28	(1.46, 87.39)
Visceral disease	Present No	Placebo qd + Fulv	12/ 84 (14.3) 1/ 72 (1.4)	NE (NE, NE) NE (NE, NE)	0.004	6.74	(1.51, 30.11)
	Yes No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 99 (2.0) 10/ 76 (13.2)	NE (NE, NE) NE (NE, NE)	0.008	9.57	(1.23, 74.79)
	Yes		13/ 93 (14.0)	NE (NE, NE)	0.002	7.65	(1.72, 33.97)

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

- [1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 - [2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.
 - [3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.
- Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_07i.sas@@/main/3 16JUL20:16:53

Final

Table 11.4-7i
Time to first serious adverse event by SOC and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

Soc: Musculoskeletal and connective tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	1/ 88 (1.1)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years		0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 95 (5.3)	NE (39.5, NE)	0.238	3.40	(0.39, 29.50)
	>= 65 Years		5/ 74 (6.8)	NE (NE, NE)	0.017	9.27E7	(0.00, NE)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	1/145 (0.7)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years		0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/149 (6.0)	NE (39.5, NE)	0.043	6.45	(0.81, 51.31)
	>= 75 Years		1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.180	1.72E8	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	1/136 (0.7)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/127 (6.3)	39.5 (39.5, NE)	0.053	6.15	(0.75, 50.08)
	Yes		2/ 42 (4.8)	NE (NE, NE)	0.191	6.93E7	(0.00, NE)

Soc: Musculoskeletal and connective tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]		Cox model [a]	
			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
ECOG performance status	0	NE (NE, NE)				
	1	NE (NE, NE)				
	0	NE (NE, NE)	0.017	8.21	(1.04, 64.89)	
Endocr. Status & Line of Therapy	1	NE (39.5, NE)				
First Line Endocrine Resistant	1/ 70 (1.4)	NE (NE, NE)				
First Line Endocrine Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)				
Second Line (progression following metastatic treatment only)	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)				
First Line Endocrine Resistant	3/ 68 (4.4)	NE (NE, NE)	0.383	2.65	(0.27, 25.72)	
First Line Endocrine Sensitive	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)				

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

Soc: Musculoskeletal and connective tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)				
	5/ 41 (12.2)	39.5 (NE, NE)		0.045	8.09E7	(0.00, NE)
Endocrine status	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)				
	1/127 (0.8)	NE (NE, NE)				
	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
	1/ 23 (4.3)	NE (NE, NE)		0.264	1.03E8	(0.00, NE)
	9/119 (7.6)	NE (39.5, NE)		0.024	7.62	(0.96, 60.55)
	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)				
Estr. & Porgest. receptor status	0/131 (0.0)	NE (NE, NE)				
	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)				
	7/118 (5.9)	NE (39.5, NE)		0.013	7.52E7	(0.00, NE)
	3/ 46 (6.5)	NE (18.7, NE)		0.438	2.41	(0.24, 23.71)

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

Soc: Musculoskeletal and connective tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	1/ 83 (1.2)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant		0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use		0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 78 (3.8)	NE (NE, NE)	0.441	2.37	(0.25, 22.84)
Line of adv. anti-cancer treatment	Neoadjuvant		2/ 24 (8.3)	NE (NE, NE)	0.464	3.55E7	(0.00, NE)
	No Prior Use		5/ 67 (7.5)	39.5 (NE, NE)	0.039	8.62E7	(0.00, NE)
	First Line	Placebo qd + Fulv	1/ 89 (1.1)	NE (NE, NE)			
	Second Line		0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)			
Presence of liver metastases	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 88 (3.4)	NE (NE, NE)	0.400	2.55	(0.27, 24.60)
	Second Line		6/ 79 (7.6)	39.5 (39.5, NE)	0.033	7.45E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	0/118 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		1/ 53 (1.9)	NE (NE, NE)			
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/120 (7.5)	NE (39.5, NE)	0.006	2.56E7	(0.00, NE)
	Yes		1/ 49 (2.0)	NE (NE, NE)	0.874	0.80	(0.05, 12.82)
	No	Placebo qd + Fulv	1/103 (1.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)			

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

Soc: Musculoskeletal and connective tissue disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/112 (6.3)	NE (39.5, NE)		0.084	5.28	(0.64, 43.42)
	Yes		3/ 57 (5.3)	NE (NE, NE)		0.089	7.79E7	(0.00, NE)
	< 3	Placebo qd + Fulv	1/112 (0.9)	NE (NE, NE)				
PIK4CA Mutation by location	>= 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/121 (6.6)	NE (39.5, NE)		0.054	6.06	(0.75, 48.93)
	< 3		0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)		0.162	8.09E7	(0.00, NE)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)				
PIK3CA Mutation	Exon 9	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 77 (0.0)	NE (NE, NE)		0.163	5.59E7	(0.00, NE)
	Exon 20		3/ 92 (3.3)	NE (NE, NE)		0.012	8.53E7	(0.00, NE)
	Exon 9	Placebo qd + Fulv	6/ 68 (8.8)	NE (NE, NE)				
	E542K		0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)		0.221	1.3E8	(0.00, NE)
	E545X	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)		0.070	6.76E7	(0.00, NE)
	H1047X		0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)		0.163	5.59E7	(0.00, NE)
	E542K		1/ 20 (5.0)	NE (10.6, NE)				
	E545X		4/ 45 (8.9)	NE (NE, NE)				
	H1047X		3/ 92 (3.3)	NE (NE, NE)				

Soc: Musculoskeletal and connective tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% CI) (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/131 (0.0)	NE (NE, NE)			
Prior Tamoxifen Use	Negative	Placebo qd + Fulv	3/ 46 (6.5)	NE (18.7, NE)	0.438	2.41	(0.24, 23.71)
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/120 (5.8)	NE (39.5, NE)	0.014	2.71E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	1/110 (0.9)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 61 (0.0)	NE (NE, NE)	0.110	4.86	(0.57, 41.63)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + Fulv	6/109 (5.5)	NE (39.5, NE)	0.137	5.06E7	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 60 (6.7)	NE (NE, NE)	0.022	7.69	(0.97, 60.76)
	No	Placebo qd + Fulv	1/156 (0.6)	NE (NE, NE)			
Race Group 1	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Asian	Placebo qd + Fulv	1/ 6 (16.7)	39.5 (NE, NE)			
	Other White	Placebo qd + Fulv	0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)			
			0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
			1/108 (0.9)	NE (NE, NE)			

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

Soc: Musculoskeletal and connective tissue disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Log-rank	Hazard	Cox model [a]
					test [a]		95% CI [d]
				Time	p-value	ratio [c]	--
				CI			--
Region 1	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 34 (5.9)	NE (NE, NE)	0.119	1.01E8	(0.00, NE)
	Other		1/ 17 (5.9)	NE (18.7, NE)	0.317	2.19E8	(0.00, NE)
	White		6/117 (5.1)	NE (39.5, NE)	0.197	3.71	(0.44, 31.23)
	Asia	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Europe		0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Latin America		0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)			
	North America		0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other		1/ 6 (16.7)	NE (3.2, NE)			
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 32 (6.3)	NE (NE, NE)	0.119	1.01E8	(0.00, NE)
	Europe		6/ 86 (7.0)	39.5 (39.5, NE)	0.047	5.72E7	(0.00, NE)
Prior inhibitor	Latin America		0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)			
	North America		1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)	0.439	5.28E7	(0.00, NE)
	Other		1/ 18 (5.6)	NE (13.5, NE)	0.515	0.41	(0.03, 6.62)
	CDK4/6 No prior use	Placebo qd + Fulv	1/160 (0.6)	NE (NE, NE)			
	Prior use		0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/160 (6.3)	NE (39.5, NE)	0.017	8.16	(1.04, 64.17)
	Prior use		0/ 9 (0.0)	NE (NE, NE)			

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

Soc: Musculoskeletal and connective tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Lung and/or metastases	Placebo qd + Fulv	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 85 (1.2)	NE (NE, NE)	0.030	2.56E7	(0.00, NE)
Visceral disease	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 85 (7.1)	NE (39.5, NE)	0.246	3.39	(0.38, 30.35)
	Placebo qd + Fulv	4/ 84 (4.8)	NE (NE, NE)	0.033	2.46E7	(0.00, NE)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 72 (0.0)	NE (NE, NE)	0.246	3.39	(0.38, 30.35)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 99 (1.0)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 76 (7.9)	NE (39.5, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 93 (4.3)	NE (NE, NE)			

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_07i.sas@@/main/3 16JUL20:16:53

Final

Table 11.4-7i
Time to first serious adverse event by SOC and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	0/ 88 (0.0)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years		0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 95 (7.4)	NE (NE, NE)	0.015	2.55E7	(0.00, NE)
	>= 65 Years		4/ 74 (5.4)	NE (NE, NE)	0.041	3.11E7	(0.00, NE)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	0/145 (0.0)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years		0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/149 (6.7)	NE (NE, NE)	0.002	2.97E7	(0.00, NE)
	>= 75 Years		1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.334	7.52E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	0/136 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/127 (6.3)	NE (NE, NE)	0.002	3.71E7	(0.00, NE)
	Yes		3/ 42 (7.1)	NE (NE, NE)	0.108	2.57E7	(0.00, NE)

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

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
ECOG performance status	0	Placebo qd + Fulv	0/113 (0.0)	NE (NE, NE)			
	1		0/ 57 (0.0)	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/112 (6.3)	NE (NE, NE)	0.008	2.97E7	(0.00, NE)
	1		4/ 56 (7.1)	NE (NE, NE)	0.063	7.23E7	(0.00, NE)
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + Fulv	0/ 70 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive		0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)		0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)		0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 68 (5.9)	NE (NE, NE)	0.035	9E7	(0.00, NE)
	First Line Endocrine Sensitive		2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)	0.132	9.17E7	(0.00, NE)

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

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)				
	3/ 41 (7.3)	NE (NE, NE)		0.089	7.83E7	(0.00, NE)
Endocrine status	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)				
	0/127 (0.0)	NE (NE, NE)				
	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
	1/ 23 (4.3)	NE (NE, NE)		0.361	6.79E7	(0.00, NE)
	8/119 (6.7)	NE (NE, NE)		0.004	3.05E7	(0.00, NE)
	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)		0.132	9.17E7	(0.00, NE)
Estr. & Porgest. receptor status	0/131 (0.0)	NE (NE, NE)				
	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				
	8/118 (6.8)	NE (NE, NE)		0.003	3.34E7	(0.00, NE)
	2/ 46 (4.3)	NE (NE, NE)		0.379	2.34E7	(0.00, NE)

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

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]		Cox model [a]	
			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Prior chemotherapy use	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)				
Adjuvant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)				
Neoadjuvant	0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)				
No Prior Use	0/ 78 (0.0)	NE (NE, NE)				
Adjuvant	5/ 24 (20.8)	NE (NE, NE)	0.029	7.75E7	(0.00, NE)	
Neoadjuvant	6/ 67 (9.0)	NE (NE, NE)	0.016	7.76E7	(0.00, NE)	
No Prior Use	0/ 89 (0.0)	NE (NE, NE)				
Line of adv. anti-cancer treatment	0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)				
First Line	6/ 88 (6.8)	NE (NE, NE)	0.013	3.05E7	(0.00, NE)	
Second Line	5/ 79 (6.3)	NE (NE, NE)	0.019	8.96E7	(0.00, NE)	
First Line	0/ 118 (0.0)	NE (NE, NE)				
Second Line	0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)				
Presence of liver metastases	8/120 (6.7)	NE (NE, NE)	0.005	2.97E7	(0.00, NE)	
No	3/ 49 (6.1)	NE (NE, NE)	0.074	8.6E7	(0.00, NE)	
Yes	0/ 103 (0.0)	NE (NE, NE)				
No	0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)				
Yes						

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

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/112 (5.4)	NE (NE, NE)		0.018	2.77E7	(0.00, NE)
	Yes		5/ 57 (8.8)	NE (NE, NE)		0.015	3.59E7	(0.00, NE)
	< 3	Placebo qd + Fulv	0/112 (0.0)	NE (NE, NE)				
PIK4CA Mutation by location	>= 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/121 (6.6)	NE (NE, NE)		0.005	2.9E7	(0.00, NE)
	< 3		0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)		0.056	9.96E7	(0.00, NE)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)				
PIK3CA Mutation	Exon 9	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 77 (0.0)	NE (NE, NE)		0.060	7.2E7	(0.00, NE)
	Exon 20		4/ 92 (4.3)	NE (NE, NE)				
	Exon 9	Placebo qd + Fulv	7/ 68 (10.3)	NE (NE, NE)		0.003	3.98E7	(0.00, NE)
	E542K		0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)				
	E545X	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)		0.025	1.54E8	(0.00, NE)
	H1047X		0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)				
	E542K		3/ 20 (15.0)	NE (NE, NE)				
	E545X		4/ 45 (8.9)	NE (NE, NE)		0.043	8.24E7	(0.00, NE)
	H1047X		4/ 92 (4.3)	NE (NE, NE)		0.060	7.2E7	(0.00, NE)

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

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 46 (4.3)	NE (NE, NE)	0.379	2.34E7	(0.00, NE)
Prior Tamoxifen Use	Negative	Placebo qd + Fulv	8/120 (6.7)	NE (NE, NE)	0.003	3.29E7	(0.00, NE)
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/110 (0.0)	NE (NE, NE)			
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + Fulv	0/ 61 (0.0)	NE (NE, NE)	0.005	2.91E7	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/109 (7.3)	NE (NE, NE)	0.056	3.66E7	(0.00, NE)
Race Group 1	No	Placebo qd + Fulv	3/ 60 (5.0)	NE (NE, NE)	<0.001	3.05E7	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	11/163 (6.7)	NE (NE, NE)			
Other White	Asian	Placebo qd + Fulv	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other White	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)			
			0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
			0/108 (0.0)	NE (NE, NE)			

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

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]
						p-value	Hazard ratio [c]
Region 1	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 34 (11.8)	NE (NE, NE)		0.032	9.35E7 (0.00, NE)
	Other White		0/ 17 (0.0) 7/117 (6.0)	NE (NE, NE) NE (NE, NE)		0.008	2.96E7 (0.00, NE)
	Asia	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Europe		0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Latin America		0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)			
	North America		0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other		0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 32 (12.5)	NE (NE, NE)		0.032	9.38E7 (0.00, NE)
	Europe		5/ 86 (5.8)	NE (NE, NE)		0.024	3.02E7 (0.00, NE)
	Latin America		0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)			
Prior inhibitor	CDK4/6 No prior use	Placebo qd + Fulv	0/ 18 (11.1) 0/160 (0.0)	NE (NE, NE) NE (NE, NE)		0.426	4.14E7 (0.00, NE)
	Prior use No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 11 (0.0) 10/160 (6.3)	NE (NE, NE) NE (NE, NE)		0.001	3.07E7 (0.00, NE)
	Prior use		1/ 9 (11.1)	NE (0.3, NE)		0.273	9.79E7 (0.00, NE)

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

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Lung and/or metastases	Placebo qd + Fulv	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 85 (9.4)	NE (NE, NE)	0.004	3.14E7	(0.00, NE)
Visceral disease	Placebo qd + Fulv	3/ 84 (3.6)	NE (NE, NE)	0.079	3.04E7	(0.00, NE)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 76 (5.3)	NE (NE, NE)	0.051	2.81E7	(0.00, NE)
	Placebo qd + Fulv	0/ 99 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 93 (7.5)	NE (NE, NE)	0.004	1.18E8	(0.00, NE)

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_07i.sas@@/main/3 16JUL20:16:53

Final

4.7.4.7.6 Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse nach PT: 2. Datenschnitt

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Amylase increased

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age Group 1	< 65 Years	5/ 88 (5.7)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	7/ 83 (8.4)	NE (NE, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	3/ 95 (3.2)	NE (NE, NE)	0.138	0.35	(0.08, 1.49)
	>= 65 Years	3/ 74 (4.1)	NE (NE, NE)	0.211	0.43	(0.11, 1.67)
	< 75 Years	10/145 (6.9)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years	2/ 26 (7.7)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	< 75 Years	6/149 (4.0)	NE (NE, NE)	0.066	0.40	(0.14, 1.10)
	>= 75 Years	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)	0.329	0.00	(0.00, NE)
	No	9/136 (6.6)	NE (NE, NE)			

PT: Amylase increased

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	Yes	3/ 35 (8.6)	NE (NE, NE)			
	No	4/127 (3.1)	NE (NE, NE)	0.086	0.37	(0.11, 1.21)
		Alpelisib 300mg qd + Fulv				
	Yes	2/ 42 (4.8)	NE (26.7, NE)	0.362	0.44	(0.07, 2.67)
ECOG performance status	0	7/113 (6.2)	NE (NE, NE)			
		Placebo qd + Fulv				
	1	5/ 57 (8.8)	NE (NE, NE)			
	0	5/112 (4.5)	NE (NE, NE)	0.266	0.53	(0.17, 1.66)
		Alpelisib 300mg qd + Fulv				
	1	1/ 56 (1.8)	NE (18.6, NE)	0.067	0.17	(0.02, 1.45)
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	4/ 70 (5.7)	NE (24.8, NE)			
		Placebo qd + Fulv				
	First Line Endocrine Sensitive	3/ 19 (15.8)	NE (12.0, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	2/ 23 (8.7)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	1/ 45 (2.2)	NE (NE, NE)			

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

PT: Amylase increased

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
First Line Endocrine Resistant	1/ 68 (1.5)	NE (NE, NE)		0.096	0.19	(0.02, 1.69)
First Line Endocrine Sensitive	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)		0.215	0.26	(0.03, 2.55)
Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	1/ 24 (4.2)	NE (18.6, NE)		0.360	0.34	(0.03, 3.80)
Second Line (progression following metastatic treatment only)	2/ 41 (4.9)	NE (26.7, NE)		0.725	1.55	(0.13, 18.36)
Endocrine status						
Primary resistant	4/ 22 (18.2)	24.8 (22.2, 24.8)				
Secondary resistant	5/127 (3.9)	NE (NE, NE)				
Sensitive	3/ 19 (15.8)	NE (12.0, NE)				
Primary resistant	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)		0.194	0.00	(0.00, NE)
Secondary resistant	4/119 (3.4)	NE (NE, NE)		0.547	0.67	(0.18, 2.51)
Sensitive	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)		0.215	0.26	(0.03, 2.55)
Estr. & Porgest. receptor status						
Both positive	11/131 (8.4)	NE (NE, NE)				

PT: Amylase increased

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]		Cox model [a]	
			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Prior chemotherapy use	Positive Negative Both positive	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)	0.026	0.29	(0.09, 0.92)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/118 (3.4)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative Adjuvant	2/ 46 (4.3)	NE (NE, NE)	0.762	1.45	(0.13, 16.28)
	Placebo qd + Fulv	8/ 83 (9.6)	NE (24.8, NE)			
Line of adv. anti-cancer treatment	Neoadjuvant No Prior Use Adjuvant	2/ 22 (9.1)	NE (22.2, NE)	0.034	0.26	(0.07, 0.99)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 65 (3.1)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant No Prior Use First Line	2/ 67 (4.5)	NE (NE, NE)	0.082	0.00	(0.00, NE)
	Placebo qd + Fulv	3/ 67 (4.5)	NE (24.0, NE)			
	Second Line First Line	5/ 81 (6.2)	NE (NE, NE)	0.032	0.21	(0.04, 1.01)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 88 (2.3)	NE (NE, NE)			
Presence of liver metastases	Second Line No	4/ 79 (5.1)	NE (26.7, NE)	0.411	0.57	(0.15, 2.21)
	Placebo qd + Fulv	11/118 (9.3)	NE (NE, NE)			
	Yes No	1/ 53 (1.9)	NE (12.0, NE)	0.083	0.42	(0.16, 1.15)
Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/120 (5.0)	NE (NE, NE)				

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

PT: Amylase increased

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of lung Metastases	Yes	0/ 49 (0.0)	NE (NE, NE)	0.221	0.00	(0.00, NE)
	No	9/103 (8.7)	NE (NE, NE)			
	Yes	3/ 68 (4.4)	NE (23.3, NE)	0.032	0.29	(0.09, 0.96)
	No	4/112 (3.6)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	< 3	2/ 57 (3.5)	NE (NE, NE)	0.664	0.67	(0.11, 4.04)
	>= 3	8/112 (7.1)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	< 3	4/ 59 (6.8)	NE (22.2, NE)	0.165	0.46	(0.15, 1.41)
	>= 3	5/121 (4.1)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 9	1/ 48 (2.1)	NE (NE, NE)	0.220	0.27	(0.03, 2.50)
	Exon 20	4/ 80 (5.0)	NE (NE, NE)			
	Exon 9	7/ 77 (9.1)	NE (24.8, NE)	0.073	0.17	(0.02, 1.53)
	Exon 20	1/ 92 (1.1)	NE (NE, NE)			
	Exon 9	5/ 68 (7.4)	NE (26.7, NE)	0.518	0.68	(0.22, 2.17)
	E542K	5/ 29 (17.2)	NE (22.2, NE)			
	E545X	1/ 43 (2.3)	NE (NE, NE)			
	H1047X	4/ 80 (5.0)	NE (NE, NE)			

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

PT: Amylase increased

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 20 (10.0)	NE (26.7, NE)		0.173	0.33	(0.06, 1.75)
	E545X		3/ 45 (6.7)	NE (24.0, NE)		0.404	2.54	(0.26, 24.43)
	H1047X		1/ 92 (1.1)	NE (NE, NE)		0.073	0.17	(0.02, 1.53)
	Negative	Placebo qd + Fulv	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)				
Prior Tamoxifen Use	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	11/131 (8.4)	NE (NE, NE)		0.762	1.45	(0.13, 16.28)
	Negative		2/ 46 (4.3)	NE (NE, NE)				
	Positive	Placebo qd + Fulv	4/120 (3.3)	NE (NE, NE)		0.025	0.29	(0.09, 0.92)
	No		7/110 (6.4)	NE (NE, NE)				
PTEN loss of expression	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 61 (8.2)	NE (NE, NE)		0.251	0.49	(0.14, 1.69)
	No		4/109 (3.7)	NE (NE, NE)				
	Yes	Placebo qd + Fulv	2/ 60 (3.3)	NE (NE, NE)		0.125	0.29	(0.05, 1.54)
	No		10/156 (6.4)	NE (NE, NE)				
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 14 (7.1)	NE (3.1, NE)		0.121	0.46	(0.17, 1.26)
	No		6/163 (3.7)	NE (NE, NE)				
	Yes		0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)		0.317	0.00	(0.00, NE)

PT: Amylase increased

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Race Group 1	Asian	Placebo	2/ 40 (5.0)	NE (NE, NE)				
		Fulv						
Region 1	Other White		1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)				
			8/108 (7.4)	NE (NE, NE)				
	Asian	Alpelisib	1/ 34 (2.9)	NE (NE, NE)	0.713	0.64	(0.06, 7.06)	
		300mg qd + Fulv						
	Other White		0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)	0.232	0.00	(0.00, NE)	
			5/117 (4.3)	NE (NE, NE)	0.113	0.41	(0.13, 1.28)	
	Asia	Placebo	2/ 38 (5.3)	NE (NE, NE)				
		Fulv						
		Europe	7/ 86 (8.1)	NE (NE, NE)				
		Latin America	1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)				
North America		2/ 24 (8.3)	24.8 (24.8, NE)					
Other		0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)					
Asia		Alpelisib	1/ 32 (3.1)	NE (NE, NE)	0.691	0.62	(0.06, 6.82)	
		300mg qd + Fulv						
Europe		2/ 86 (2.3)	NE (NE, NE)	0.034	0.21	(0.04, 1.03)		
	Latin America	1/ 14 (7.1)	NE (26.7, NE)	0.908	1.18	(0.07, 20.82)		
	North America	1/ 19 (5.3)	NE (24.0, NE)	0.401	0.37	(0.03, 4.16)		
	Other	1/ 18 (5.6)	NE (NE, NE)	0.480	4.71E7	(0.00, NE)		
Prior inhibitor	CDK4/6 No prior use	Placebo	12/160 (7.5)	NE (NE, NE)				
		Fulv						
	Prior use		0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)				

PT: Amylase increased

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Lung and/or Liver metastases	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/160 (3.8)	NE (NE, NE)		0.045	0.38	(0.14, 1.01)
	Prior use		0/ 9 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Absent	Placebo qd + Fulv	10/ 86 (11.6)	NE (24.8, NE)				
	Present	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 85 (2.4)	NE (NE, NE)		0.028	0.29	(0.09, 0.94)
Visceral disease	Absent		4/ 85 (4.7)	NE (NE, NE)				
	Present		2/ 84 (2.4)	NE (NE, NE)		0.884	0.86	(0.12, 6.15)
	No	Placebo qd + Fulv	9/ 72 (12.5)	NE (24.8, NE)				
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 99 (3.0)	NE (NE, NE)		0.017	0.23	(0.06, 0.86)
	No		3/ 76 (3.9)	NE (NE, NE)				
	Yes		3/ 93 (3.2)	NE (NE, NE)		0.799	1.26	(0.21, 7.57)

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Aphthous ulcer

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	1/ 88 (1.1)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years		0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/ 95 (10.5)	NE (NE, NE)	0.016	8.33	(1.06, 65.21)
	>= 65 Years		0/ 74 (0.0)	NE (NE, NE)			
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	1/145 (0.7)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years		0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/149 (6.7)	NE (NE, NE)	0.012	8.81	(1.13, 68.97)
	>= 75 Years		0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Placebo qd + Fulv	1/136 (0.7)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/127 (3.1)	NE (NE, NE)	0.215	3.66	(0.41, 32.90)
	Yes		6/ 42 (14.3)	NE (NE, NE)	0.024	6.9E7	(0.00, NE)

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

PT: Aphthous ulcer

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
ECOG performance status	0	Placebo qd + Fulv	1/113 (0.9)	NE (NE, NE)			
	1		0/ 57 (0.0)	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/112 (7.1)	NE (NE, NE)	0.012	9.71	(1.16, 81.20)
	1		2/ 56 (3.6)	NE (NE, NE)	0.157	8.06E7	(0.00, NE)
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + Fulv	0/ 70 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive		1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)		0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)		0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 68 (8.8)	NE (NE, NE)	0.017	7.71E7	(0.00, NE)
	First Line Endocrine Sensitive		1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.937	1.12	(0.07, 17.96)

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

PT: Aphthous ulcer

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
				p-value		95% CI [d]
Endocrine status	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	1/ 24 (4.2)	NE (15.7, NE)	0.386	6.22E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	2/ 41 (4.9)	NE (NE, NE)	0.216	6.66E7	(0.00, NE)
	Primary resistant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant	0/127 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Sensitive	1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)			
	Primary resistant	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
Estr. & Porgest. receptor status	Secondary resistant	9/119 (7.6)	NE (NE, NE)	0.004	2.84E7	(0.00, NE)
	Sensitive	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.937	1.12	(0.07, 17.96)
	Both positive	0/131 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)			
	Both positive	8/118 (6.8)	NE (NE, NE)	0.002	3.74E7	(0.00, NE)
	Positive Negative	2/ 46 (4.3)	NE (NE, NE)	0.789	1.39	(0.13, 15.33)

Alpelisib (Piqray®)

Seite 665 von 2085

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

PT: Aphthous ulcer

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	1/ 83 (1.2)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant		0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use		0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 78 (3.8)	NE (NE, NE)	0.339	2.88	(0.30, 27.87)
	Neoadjuvant		2/ 24 (8.3)	NE (15.7, NE)	0.304	5.74E7	(0.00, NE)
	No Prior Use		5/ 67 (7.5)	NE (NE, NE)	0.040	6.99E7	(0.00, NE)
Line of adv. anti-cancer treatment	First Line	Placebo qd + Fulv	1/ 89 (1.1)	NE (NE, NE)			
	Second Line		0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 88 (8.0)	NE (NE, NE)	0.041	6.63	(0.82, 53.96)
	Second Line		3/ 79 (3.8)	NE (NE, NE)	0.101	7.25E7	(0.00, NE)
Presence of liver metastases	No	Placebo qd + Fulv	0/118 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		1/ 53 (1.9)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/120 (6.7)	NE (NE, NE)	0.005	2.97E7	(0.00, NE)
	Yes		2/ 49 (4.1)	NE (15.7, NE)	0.728	1.53	(0.14, 17.36)
Presence of lung Metastases	No	Placebo qd + Fulv	0/103 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		1/ 68 (1.5)	NE (NE, NE)			

PT: Aphthous ulcer

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/112 (7.1)	NE (NE, NE)		0.008	2.65E7	(0.00, NE)
	Yes		2/ 57 (3.5)	NE (NE, NE)		0.566	2.00	(0.18, 22.11)
	< 3	Placebo qd + Fulv	0/112 (0.0)	NE (NE, NE)				
PIK4CA Mutation by location	>= 3		1/ 59 (1.7)	NE (NE, NE)				
	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/121 (5.8)	NE (NE, NE)		0.010	2.81E7	(0.00, NE)
	>= 3	Placebo qd + Fulv	3/ 48 (6.3)	NE (15.7, NE)		0.262	3.39	(0.35, 32.71)
PIK3CA Mutation	Exon 9		1/ 77 (1.3)	NE (NE, NE)				
	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 92 (5.4)	NE (NE, NE)		0.051	6.31E7	(0.00, NE)
	Exon 9		3/ 68 (4.4)	NE (NE, NE)		0.284	3.22	(0.33, 31.05)
	E542K	Placebo qd + Fulv	1/ 29 (3.4)	NE (NE, NE)				
	E545X		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)				
	H1047X		0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)				
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)		0.981	1.04	(0.06, 16.75)
	E545X		2/ 45 (4.4)	NE (NE, NE)		0.168	7.65E7	(0.00, NE)
	H1047X		5/ 92 (5.4)	NE (NE, NE)		0.051	6.31E7	(0.00, NE)

PT: Aphthous ulcer

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/131 (0.0)	NE (NE, NE)	0.789	1.39	(0.13, 15.33)
Prior Tamoxifen Use	Negative	Placebo qd + Fulv	2/ 46 (4.3)	NE (NE, NE)	0.002	3.72E7	(0.00, NE)
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/120 (6.7)	NE (NE, NE)	0.041	6.97E7	(0.00, NE)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + Fulv	0/110 (0.0)	NE (NE, NE)	0.123	4.73	(0.54, 41.26)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 61 (1.6)	NE (NE, NE)	0.026	7.42	(0.93, 59.40)
Race Group 1	No	Placebo qd + Fulv	5/ 60 (8.3)	NE (NE, NE)	0.386	6.22E7	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/156 (0.6)	NE (NE, NE)			
Other White	Yes	Placebo qd + Fulv	2/ 6 (33.3)	NE (2.8, NE)			
	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)			
Other White	Other	Placebo qd + Fulv	1/ 20 (5.0)	NE (8.5, NE)			
	White	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/108 (0.0)	NE (NE, NE)			

PT: Aphthous ulcer

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Region 1	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 34 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Other		1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)	0.601	2.07	(0.13, 33.51)	
	White		9/117 (7.7)	NE (NE, NE)	0.005	2.62E7	(0.00, NE)	
	Asia	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Europe		1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE)				
	Latin America		0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)				
	North America		0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Other		0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 32 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Europe		8/ 86 (9.3)	NE (NE, NE)	0.033	7.01	(0.87, 56.27)	
Prior inhibitor	CDK4/6	No prior use	Latin America	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)			
			North America	1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)	0.480	1.28E8	(0.00, NE)
			Other	1/ 18 (5.6)	NE (NE, NE)	0.705	1.1E7	(0.00, NE)
			Placebo qd + Fulv	1/160 (0.6)	NE (NE, NE)			
			Prior use	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
			No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/160 (5.6)	NE (NE, NE)	0.015	8.52
Prior use		1/ 9 (11.1)	NE (2.8, NE)	0.317	8.04E7	(0.00, NE)		

PT: Aphthous ulcer

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Lung and/or metastases	Placebo qd + Fulv	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 85 (1.2)	NE (NE, NE)	0.005	2.92E7	(0.00, NE)
Visceral disease	Placebo qd + Fulv	8/ 85 (9.4)	NE (NE, NE)	0.654	1.72	(0.16, 19.08)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 84 (2.4)	NE (NE, NE)	0.654	1.72	(0.16, 19.08)
	Placebo qd + Fulv	0/ 72 (0.0)	NE (NE, NE)	0.005	2.88E7	(0.00, NE)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 76 (10.5)	NE (NE, NE)	0.654	1.72	(0.16, 19.08)
	Placebo qd + Fulv	1/ 99 (1.0)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 76 (10.5)	NE (NE, NE)	0.005	2.88E7	(0.00, NE)
	Placebo qd + Fulv	0/ 72 (0.0)	NE (NE, NE)	0.654	1.72	(0.16, 19.08)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 93 (2.2)	NE (NE, NE)	0.654	1.72	(0.16, 19.08)

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/8 23AUG20:08:13

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Rash

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age Group 1	< 65 Years	6/ 88 (6.8)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	6/ 83 (7.2)	NE (NE, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	39/ 95 (41.1)	NE (2.6, NE)	<0.001	7.02	(2.96, 16.67)
	>= 65 Years	30/ 74 (40.5)	NE (5.7, NE)	<0.001	6.92	(2.86, 16.71)
	< 75 Years	11/145 (7.6)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years	1/ 26 (3.8)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	< 75 Years	59/149 (39.6)	NE (9.5, NE)	<0.001	6.10	(3.20, 11.62)
	>= 75 Years	10/ 20 (50.0)	9.7 (0.5, NE)	<0.001	16.58	(2.09, 131.46)
	No	8/136 (5.9)	NE (NE, NE)			
	Yes	4/ 35 (11.4)	NE (27.5, NE)			

PT: Rash

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]
						p-value	Hazard ratio [c]
ECOG performance status	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	53/127 (41.7)	NE (5.7, NE)		<0.001	8.57 (4.07, 18.05)
	Yes		16/ 42 (38.1)	NE (2.4, NE)		0.010	3.85 (1.28, 11.54)
	0	Placebo qd + Fulv	10/113 (8.8)	NE (NE, NE)			
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 57 (3.5)	NE (NE, NE)		<0.001	6.48 (3.28, 12.82)
Endocr. Status & Line of Therapy	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	51/112 (45.5)	NE (2.5, NE)		<0.001	9.54 (2.20, 41.42)
	1	Placebo qd + Fulv	18/ 56 (32.1)	NE (10.9, NE)		<0.001	
	First Line Endocrine Resistant		4/ 70 (5.7)	NE (23.5, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive		1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)		1/ 23 (4.3)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)		5/ 45 (11.1)	NE (NE, NE)			

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

PT: Rash

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
				p-value		95% CI [d]
First Line Endocrine Resistant	24/ 68 (35.3)	NE (10.9, NE)		<0.001	8.05	(2.78, 23.32)
First Line Endocrine Sensitive	9/ 20 (45.0)	NE (0.4, NE)		0.006	10.28	(1.30, 81.53)
Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	9/ 24 (37.5)	NE (0.5, NE)		0.008	9.81	(1.24, 77.84)
Second Line (progression following metastatic treatment only)	19/ 41 (46.3)	NE (2.1, NE)		0.001	4.48	(1.64, 12.19)
Endocrine status						
Primary resistant	2/ 22 (9.1)	23.5 (23.5, NE)				
Secondary resistant	9/127 (7.1)	NE (NE, NE)				
Sensitive	1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)				
Primary resistant	9/ 23 (39.1)	9.5 (1.9, NE)		0.007	10.40	(1.30, 83.03)
Secondary resistant	48/119 (40.3)	NE (8.0, NE)		<0.001	6.95	(3.40, 14.22)
Sensitive	9/ 20 (45.0)	NE (0.4, NE)		0.006	10.28	(1.30, 81.53)
Estr. & Porgest. receptor status						
Both positive	9/131 (6.9)	NE (NE, NE)				

PT: Rash

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	3/ 38 (7.9)	NE (NE, NE)				
	51/118 (43.2)	NE (5.6, NE)		<0.001	8.14	(3.99, 16.60)
	16/ 46 (34.8)	NE (10.9, NE)		0.007	4.76	(1.36, 16.68)
	6/ 83 (7.2)	NE (27.5, NE)				
	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)				
	6/ 65 (9.2)	NE (NE, NE)				
	26/ 78 (33.3)	NE (NE, NE)		<0.001	5.17	(2.13, 12.57)
	11/ 24 (45.8)	NE (0.4, NE)		<0.001	8.43E7	(0.00, NE)
	32/ 67 (47.8)	13.8 (1.9, NE)		<0.001	6.32	(2.61, 15.31)
	5/ 89 (5.6)	NE (NE, NE)				
	6/ 81 (7.4)	NE (NE, NE)				
	33/ 88 (37.5)	NE (10.9, NE)		<0.001	8.30	(3.23, 21.33)
	34/ 79 (43.0)	NE (2.4, NE)		<0.001	6.88	(2.88, 16.42)
	11/118 (9.3)	NE (NE, NE)				
	1/ 53 (1.9)	NE (NE, NE)				
	45/120 (37.5)	NE (13.8, NE)		<0.001	4.72	(2.44, 9.14)

PT: Rash

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]
						p-value	Hazard ratio [c]
Presence of lung Metastases	Yes		24/ 49 (49.0)	8.0 (0.8, NE)		<0.001	32.02 (4.32, 237.55)
	No	Placebo qd + Fulv	8/103 (7.8)	NE (NE, NE)			
	Yes		4/ 68 (5.9)	NE (NE, NE)		<0.001	6.01 (2.83, 12.77)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	45/112 (40.2)	NE (9.5, NE)			
Number of metastatic sites	Yes < 3		24/ 57 (42.1)	NE (3.8, NE)		<0.001	8.78 (3.04, 25.35)
	>= 3	Placebo qd + Fulv	8/112 (7.1)	NE (NE, NE)			
	< 3		4/ 59 (6.8)	NE (NE, NE)		<0.001	6.31 (2.98, 13.36)
	>= 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	47/121 (38.8)	NE (10.9, NE)			
PIK4CA Mutation by location	Exon 20		22/ 48 (45.8)	NE (0.5, NE)		<0.001	10.94 (3.27, 36.67)
	Exon 9	Placebo qd + Fulv	8/ 80 (10.0)	NE (NE, NE)			
	Exon 20		3/ 77 (3.9)	NE (NE, NE)		<0.001	4.99 (2.33, 10.69)
	Exon 9	Alpelisib 300mg qd + Fulv	40/ 92 (43.5)	NE (2.6, NE)			
PIK3CA Mutation	E542K		27/ 68 (39.7)	NE (5.7, NE)		<0.001	12.49 (3.78, 41.31)
	E545X	Placebo qd + Fulv	1/ 29 (3.4)	NE (23.5, NE)			
	H1047X		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)			
			8/ 80 (10.0)	NE (NE, NE)			

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

PT: Rash

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 20 (30.0)	NE (1.9, NE)		0.008	10.32	(1.23, 86.26)
	E545X		19/ 45 (42.2)	NE (2.1, NE)		<0.001	9.6E7	(0.00, NE)
	H1047X		40/ 92 (43.5)	NE (2.6, NE)		<0.001	4.99	(2.33, 10.69)
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	3/ 38 (7.9)	NE (NE, NE)				
	Positive		9/131 (6.9)	NE (NE, NE)				
	Negative	Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/ 46 (34.8)	NE (10.9, NE)		0.007	4.76	(1.36, 16.68)
Prior Tamoxifen Use	Positive		52/120 (43.3)	NE (5.6, NE)		<0.001	8.19	(4.02, 16.70)
	No	Placebo qd + Fulv	10/110 (9.1)	NE (NE, NE)				
	Yes		2/ 61 (3.3)	NE (NE, NE)				
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	43/109 (39.4)	NE (9.5, NE)		<0.001	5.07	(2.53, 10.15)
PTEN loss of expression	Yes		26/ 60 (43.3)	NE (1.3, NE)		<0.001	16.28	(3.85, 68.79)
	No	Placebo qd + Fulv	12/156 (7.7)	NE (NE, NE)				
	Yes		0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)				
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	69/163 (42.3)	NE (8.0, NE)		<0.001	6.74	(3.65, 12.46)
	Yes		0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				

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

PT: Rash

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Race Group 1	Asian	Placebo qd + 6/ 40 (15.0)	NE (27.5, NE)			
	Other White	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Asian	Alpelisib 4/108 (3.7)	NE (NE, NE)			
	Other White	Alpelisib 16/ 34 (47.1)	NE (1.0, NE)	0.001	4.52	(1.64, 12.45)
	Other White	300mg qd + Fulv 6/ 17 (35.3)	NE (0.5, NE)	0.002	1.62E8	(0.00, NE)
	Other White	46/117 (39.3)	NE (10.9, NE)	<0.001	12.32	(4.43, 34.26)
Region 1	Asia	Placebo qd + 6/ 38 (15.8)	NE (27.5, NE)			
	Europe	Fulv 1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE)			
	Latin America	1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)			
	North America	3/ 24 (12.5)	23.5 (9.0, 23.5)			
	Other	1/ 6 (16.7)	NE (0.1, NE)			
	Asia	Alpelisib 14/ 32 (43.8)	NE (1.4, NE)	0.006	3.86	(1.38, 10.81)
	Europe	300mg qd + Fulv 38/ 86 (44.2)	NE (1.9, NE)	<0.001	47.25	(6.48, 344.35)
	Latin America	3/ 14 (21.4)	NE (1.0, NE)	0.268	3.55	(0.34, 37.47)
	North America	5/ 19 (26.3)	NE (5.7, NE)	0.473	1.69	(0.40, 7.23)
	Other	9/ 18 (50.0)	NE (0.4, NE)	0.545	1.92	(0.22, 16.55)
Lung and/or Liver metastases	Absent	Placebo qd + 8/ 86 (9.3)	NE (NE, NE)			
	Present	Fulv 4/ 85 (4.7)	NE (NE, NE)			

PT: Rash

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
					p-value		95% CI [d]
Absent	Alpelisib 300mg qd + Fulv	32/ 85 (37.6)	NE (10.9, NE)		<0.001	4.63	(2.13, 10.07)
Present		37/ 84 (44.0)	13.8 (3.8, NE)		<0.001	11.61	(4.13, 32.61)

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/8 23AUG20:08:13

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a] p-value	Hazard ratio [c]	Cox model [a] 95% CI [d]
PT: Nausea							
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	16/ 88 (18.2)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years		19/ 83 (22.9)	NE (NE, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	45/ 95 (47.4)	14.7 (3.7, NE)	<0.001	3.22	(1.79, 5.78)
	>= 65 Years		37/ 74 (50.0)	6.6 (1.5, NE)	<0.001	2.68	(1.54, 4.68)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	32/145 (22.1)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years		3/ 26 (11.5)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	71/149 (47.7)	14.7 (3.7, NE)	<0.001	2.60	(1.71, 3.97)
	>= 75 Years		11/ 20 (55.0)	5.8 (0.3, NE)	<0.001	7.46	(2.01, 27.64)
	No	Placebo qd + Fulv	26/136 (19.1)	NE (NE, NE)			
	Yes		9/ 35 (25.7)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	61/127 (48.0)	14.7 (3.7, NE)	<0.001	3.09	(1.95, 4.90)
	Yes		21/ 42 (50.0)	7.2 (1.7, NE)	0.030	2.32	(1.06, 5.08)

PT: Nausea

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
ECOG performance status	0	Placebo qd + Fulv	20/113 (17.7)	NE (NE, NE)			
	1		15/ 57 (26.3)	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	55/112 (49.1)	14.7 (3.7, NE)	<0.001	3.65	(2.16, 6.17)
	1		27/ 56 (48.2)	27.3 (1.3, NE)	0.039	1.95	(1.02, 3.72)
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + Fulv	15/ 70 (21.4)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive		1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)		3/ 23 (13.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)		12/ 45 (26.7)	NE (13.6, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	35/ 68 (51.5)	6.4 (1.2, NE)	<0.001	2.82	(1.53, 5.20)
	First Line Endocrine Sensitive		7/ 20 (35.0)	NE (1.5, NE)	0.030	7.28	(0.89, 59.50)

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

PT: Nausea

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]	
				p-value		95% CI [d]	
	11/ 24 (45.8)	27.3 (0.4, NE)		0.013	5.47	(1.21, 24.82)	
	25/ 41 (61.0)	2.5 (0.3, 16.9)		<0.001	3.75	(1.79, 7.86)	
Estr. & Porgest. receptor status	Both positive	Placebo qd + Fulv	29/131 (22.1)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 38 (15.8)	NE (12.9, NE)	<0.001	2.67	(1.68, 4.23)
	Positive Negative Adjuvant	Placebo qd + Fulv	25/ 46 (54.3)	2.2 (0.5, NE)	<0.001	4.73	(1.78, 12.53)
Prior chemotherapy use	Neoadjuvant No Prior Use Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/ 83 (19.3)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant No Prior Use Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 22 (22.7)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant No Prior Use Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/ 65 (20.0)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant No Prior Use Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	37/ 78 (47.4)	27.3 (1.7, NE)	<0.001	2.96	(1.61, 5.42)
	Neoadjuvant No Prior Use		10/ 24 (41.7)	14.7 (1.8, NE)	0.295	1.74	(0.59, 5.10)
	Neoadjuvant No Prior Use		35/ 67 (52.2)	5.6 (0.3, NE)	<0.001	3.70	(1.91, 7.18)

Alpelisib (Piqray®)

Seite 681 von 2085

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

PT: Nausea

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Line of adv. anti-cancer treatment	16/ 89 (18.0)	NE (NE, NE)			
First Line	16/ 89 (18.0)	NE (NE, NE)			
Second Line	19/ 81 (23.5)	NE (NE, NE)			
First Line	42/ 88 (47.7)	NE (1.7, NE)	<0.001	3.16	(1.77, 5.63)
Second Line	40/ 79 (50.6)	14.7 (1.9, 27.3)	<0.001	2.74	(1.57, 4.76)
Presence of liver metastases	26/118 (22.0)	NE (NE, NE)			
No	26/118 (22.0)	NE (NE, NE)			
Yes	9/ 53 (17.0)	NE (NE, NE)			
No	59/120 (49.2)	7.2 (1.9, NE)	<0.001	2.91	(1.83, 4.65)
Yes	23/ 49 (46.9)	14.7 (2.5, 27.3)	0.003	3.04	(1.39, 6.63)
Presence of lung Metastases	24/103 (23.3)	NE (NE, NE)			
No	24/103 (23.3)	NE (NE, NE)			
Yes	11/ 68 (16.2)	NE (NE, NE)			
No	56/112 (50.0)	7.2 (1.7, NE)	<0.001	2.56	(1.58, 4.13)
Yes	26/ 57 (45.6)	14.7 (4.2, NE)	<0.001	3.75	(1.80, 7.82)
PIK4CA Mutation by location	18/ 80 (22.5)	NE (NE, NE)			
Exon 20	18/ 80 (22.5)	NE (NE, NE)			
Exon 9	15/ 77 (19.5)	NE (NE, NE)			
Exon 20	48/ 92 (52.2)	6.6 (1.5, NE)	<0.001	3.40	(1.91, 6.04)

PT: Nausea

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]		Cox model [a]	
			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
PIK3CA Mutation	Exon 9 E542K	26/ 68 (38.2)	27.3 (6.5, NE)	0.015	2.17	(1.14, 4.12)
	Placebo qd + Fulv	5/ 29 (17.2)	NE (NE, NE)			
	E545X H1047X E542K	9/ 43 (20.9) 18/ 80 (22.5) 6/ 20 (30.0)	NE (NE, NE) NE (NE, NE) NE (5.8, NE)	0.502	1.53	(0.44, 5.28)
Progesterone receptor status	E545X H1047X	18/ 45 (40.0) 48/ 92 (52.2)	27.3 (5.5, NE) 6.6 (1.5, NE)	0.044	2.22	(1.00, 4.96)
	Negative	6/ 38 (15.8)	NE (12.9, NE)	<0.001	3.40	(1.91, 6.04)
	Placebo qd + Fulv	29/131 (22.1)	NE (NE, NE)			
Prior Tamoxifen Use	Positive	25/ 46 (54.3)	2.2 (0.5, NE)	<0.001	4.73	(1.78, 12.53)
	Negative	56/120 (46.7)	14.7 (5.5, NE)	<0.001	2.60	(1.64, 4.13)
	Placebo qd + Fulv	25/110 (22.7)	NE (NE, NE)			
PTEN loss of expression	Yes	10/ 61 (16.4)	NE (NE, NE)			
	No	56/109 (51.4)	5.8 (1.7, NE)	<0.001	3.06	(1.88, 4.98)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	26/ 60 (43.3)	27.3 (6.5, NE)	0.004	2.79	(1.34, 5.83)
Yes	33/156 (21.2)	NE (NE, NE)				
Placebo qd + Fulv						

PT: Nausea

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	Yes	2/ 14 (14.3)	NE (NE, NE)				
	No	78/163 (47.9)	14.7 (4.2, NE)		<0.001	2.82	(1.87, 4.25)
		Alpelisib 300mg qd + Fulv					
Race Group 1	Yes	4/ 6 (66.7)	14.4 (0.2, 27.3)		0.208	3.61	(0.44, 29.29)
	Asian	4/ 40 (10.0)	NE (NE, NE)				
		Placebo qd + Fulv					
	Other	5/ 20 (25.0)	NE (5.7, NE)				
	White	24/108 (22.2)	NE (NE, NE)				
	Asian	20/ 34 (58.8)	4.2 (0.3, NE)		<0.001	8.09	(2.72, 24.07)
		Alpelisib 300mg qd + Fulv					
Region 1	Other	8/ 17 (47.1)	NE (0.5, NE)		0.026	3.89	(1.10, 13.75)
	White	54/117 (46.2)	14.7 (5.5, NE)		<0.001	2.33	(1.43, 3.80)
	Asia	3/ 38 (7.9)	NE (NE, NE)				
		Placebo qd + Fulv					
	Europe	16/ 86 (18.6)	NE (NE, NE)				
	Latin America	3/ 17 (17.6)	NE (8.1, NE)				
	North America	11/ 24 (45.8)	13.6 (1.4, NE)				
	Other	2/ 6 (33.3)	NE (0.1, NE)				
	Asia	19/ 32 (59.4)	4.2 (0.3, NE)		<0.001	10.51	(3.05, 36.16)
		Alpelisib 300mg qd + Fulv					
	Europe	40/ 86 (46.5)	14.7 (2.5, NE)		<0.001	2.82	(1.58, 5.04)
	Latin America	4/ 14 (28.6)	27.3 (14.7, 27.3)		0.612	1.53	(0.29, 7.99)
	North America	13/ 19 (68.4)	0.3 (0.2, NE)		0.056	2.26	(0.95, 5.39)

Alpelisib (Piqray®)

Seite 684 von 2085

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

PT: Nausea

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Prior inhibitor	Other CDK4/6 No prior use	6/ 18 (33.3)	NE (0.2, NE)	0.883	1.14	(0.21, 6.20)
	Placebo qd + Fulv	31/160 (19.4)	NE (NE, NE)			
Lung and/or Liver metastases	Prior use No prior use	4/ 11 (36.4)	NE (0.3, NE)	<0.001	2.89	(1.90, 4.39)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	75/160 (46.9)	14.7 (5.5, NE)			
	Prior use Absent	7/ 9 (77.8)	0.2 (0.0, 6.5)			
	Placebo qd + Fulv	20/ 86 (23.3)	NE (NE, NE)			
Visceral disease	Present Absent	15/ 85 (17.6)	NE (NE, NE)	<0.001	2.64	(1.54, 4.52)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	42/ 85 (49.4)	7.2 (1.7, NE)			
	Present No	40/ 84 (47.6)	14.7 (2.5, NE)			
	Placebo qd + Fulv	17/ 72 (23.6)	NE (NE, NE)			
	Yes No	18/ 99 (18.2)	NE (NE, NE)			
Visceral disease	Alpelisib 300mg qd + Fulv	39/ 76 (51.3)	7.2 (1.5, NE)	<0.001	2.72	(1.52, 4.86)
	Yes No	43/ 93 (46.2)	14.7 (4.2, NE)			
	Yes	43/ 93 (46.2)	14.7 (4.2, NE)			

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

Alpelisib (Piqray®)

Seite 685 von 2085

**[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.
Two sided p-value based on Log-rank test is reported.**

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/8 23AUG20:08:13

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Blood creatinine increased

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	1/ 88 (1.1)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years		0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 95 (5.3)	NE (NE, NE)	0.149	4.28	(0.50, 36.70)
	>= 65 Years		16/ 74 (21.6)	NE (25.8, NE)	<0.001	9.68E7	(0.00, NE)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	1/145 (0.7)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years		0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/149 (10.1)	NE (NE, NE)	0.001	13.24	(1.75, 100.45)
	>= 75 Years		6/ 20 (30.0)	NE (5.6, NE)	0.004	1.21E8	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	1/136 (0.7)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/127 (12.6)	NE (NE, NE)	<0.001	16.47	(2.18, 124.29)
	Yes		5/ 42 (11.9)	NE (NE, NE)	0.038	6.96E7	(0.00, NE)

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

PT: Blood creatinine increased

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
ECOG performance status	0	1/113 (0.9)	NE (NE, NE)			
	1	0/ 57 (0.0)	NE (NE, NE)			
	0	15/112 (13.4)	NE (NE, NE)	<0.001	14.37	(1.90, 108.79)
	1	6/ 56 (10.7)	NE (NE, NE)	0.009	9.18E7	(0.00, NE)
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	0/ 70 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	1/ 23 (4.3)	NE (11.4, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	12/ 68 (17.6)	NE (NE, NE)	<0.001	7.73E7	(0.00, NE)
	First Line Endocrine Sensitive	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.317	8.04E7	(0.00, NE)

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

PT: Blood creatinine increased

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
				p-value		95% CI [d]
	1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)		0.379	0.31	(0.02, 4.94)
	6/ 41 (14.6)	NE (21.2, NE)		0.012	8.62E7	(0.00, NE)
Endocrine status	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)				
	1/127 (0.8)	NE (NE, NE)				
	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
	1/ 23 (4.3)	NE (NE, NE)		0.264	1.03E8	(0.00, NE)
	18/119 (15.1)	NE (NE, NE)		<0.001	18.73	(2.50, 140.49)
	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)		0.317	8.04E7	(0.00, NE)
Estr. & Porgest. receptor status	1/131 (0.8)	NE (NE, NE)				
	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				
	14/118 (11.9)	NE (NE, NE)		<0.001	14.40	(1.89, 109.78)
	7/ 46 (15.2)	NE (NE, NE)		0.012	7.33E7	(0.00, NE)

Alpelisib (Piqray®)

Seite 689 von 2085

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

PT: Blood creatinine increased

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	1/ 83 (1.2)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant		0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use		0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 78 (10.3)	NE (NE, NE)	0.027	7.42	(0.92, 59.47)
Line of adv. anti-cancer treatment	Neoadjuvant		1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)	0.617	1.27E7	(0.00, NE)
	No Prior Use		12/ 67 (17.9)	NE (NE, NE)	<0.001	9.17E7	(0.00, NE)
	First Line	Placebo qd + Fulv	0/ 89 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line		1/ 81 (1.2)	NE (NE, NE)			
Presence of liver metastases	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/ 88 (14.8)	NE (NE, NE)	<0.001	2.69E7	(0.00, NE)
	Second Line		8/ 79 (10.1)	NE (NE, NE)	0.020	7.99	(1.00, 64.05)
	No	Placebo qd + Fulv	1/118 (0.8)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)			
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/120 (10.8)	NE (NE, NE)	0.002	12.45	(1.63, 95.21)
	Yes		8/ 49 (16.3)	NE (25.8, NE)	0.006	2.93E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	1/103 (1.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)			

PT: Blood creatinine increased

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	17/112 (15.2)	NE (NE, NE)		<0.001	14.83	(1.97, 111.44)
	Yes		4/ 57 (7.0)	NE (NE, NE)		0.032	3.43E7	(0.00, NE)
	< 3	Placebo qd + Fulv	1/112 (0.9)	NE (NE, NE)				
PIK4CA Mutation by location	>= 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)		0.003	11.67	(1.52, 89.35)
	< 3		13/121 (10.7)	NE (NE, NE)		0.003	9.28E7	(0.00, NE)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	8/ 48 (16.7)	NE (NE, NE)		0.003	9.28E7	(0.00, NE)
PIK3CA Mutation	Exon 9		1/ 77 (1.3)	NE (NE, NE)				
	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/ 92 (13.0)	NE (NE, NE)		0.002	2.36E7	(0.00, NE)
	Exon 9		8/ 68 (11.8)	NE (NE, NE)		0.011	9.14	(1.14, 73.12)
	E542K	Placebo qd + Fulv	1/ 29 (3.4)	NE (NE, NE)				
	E545X H1047X	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 20 (10.0)	NE (21.2, NE)		0.364	2.92	(0.26, 32.93)
	E542K		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)				
	E545X H1047X		0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)				
	E542K		2/ 20 (10.0)	NE (21.2, NE)		0.364	2.92	(0.26, 32.93)
	E545X		4/ 45 (8.9)	NE (NE, NE)		0.051	7.64E7	(0.00, NE)
	H1047X		12/ 92 (13.0)	NE (NE, NE)		0.002	2.36E7	(0.00, NE)

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

PT: Blood creatinine increased

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% CI) (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/131 (0.8)	NE (NE, NE)	0.012	7.33E7	(0.00, NE)
Prior Tamoxifen Use	No	Placebo qd + Fulv	14/120 (11.7)	NE (NE, NE)	<0.001	14.27	(1.87, 108.80)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/110 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	3.11E7	(0.00, NE)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + Fulv	1/ 61 (1.6)	NE (NE, NE)	0.042	6.64	(0.81, 54.23)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/109 (12.8)	NE (NE, NE)	<0.001	2.75E7	(0.00, NE)
Race Group 1	Asian	Placebo qd + Fulv	7/ 60 (11.7)	NE (NE, NE)	0.317	0.00	(0.00, NE)
	Other White	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/156 (0.0)	NE (NE, NE)			

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

PT: Blood creatinine increased

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Region 1	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 34 (8.8)	NE (NE, NE)		0.0496	1.07E8	(0.00, NE)	
	Other		4/ 17 (23.5)	NE (4.6, NE)		0.049	8.24E7	(0.00, NE)	
	White		14/117 (12.0)	NE (NE, NE)		0.003	11.28	(1.48, 86.02)	
	Asia	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)					
	Europe		1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE)					
	Latin America		0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)					
	North America		0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)					
	Other		0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)					
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 32 (9.4)	NE (NE, NE)		0.049	1.07E8	(0.00, NE)	
	Europe		5/ 86 (5.8)	NE (NE, NE)		0.182	3.93	(0.45, 34.20)	
Prior inhibitor	CDK4/6	No prior use	Latin America	3/ 14 (21.4)	NE (21.2, NE)	0.067	9.86E7	(0.00, NE)	
			North America	6/ 19 (31.6)	NE (5.6, NE)	0.014	8.55E7	(0.00, NE)	
			Other	4/ 18 (22.2)	NE (NE, NE)	0.319	1.37E7	(0.00, NE)	
		Prior use	No prior use	Placebo qd + Fulv	1/160 (0.6)	NE (NE, NE)			
				Alpelisib 300mg qd + Fulv	21/160 (13.1)	NE (NE, NE)	<0.001	20.23	(2.72, 150.50)
		Prior use		0/ 9 (0.0)	NE (NE, NE)				

PT: Blood creatinine increased

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Lung and/or metastases	Placebo qd + Fulv	1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 85 (0.0)	NE (NE, NE)	0.002	12.69	(1.66, 97.04)
Visceral disease	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/ 85 (15.3)	NE (NE, NE)			
	Placebo qd + Fulv	8/ 84 (9.5)	NE (NE, NE)	0.006	2.81E7	(0.00, NE)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 72 (1.4)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 99 (0.0)	NE (NE, NE)	0.003	11.18	(1.45, 85.99)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/ 76 (15.8)	NE (NE, NE)	0.004	2.83E7	(0.00, NE)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 93 (9.7)	NE (NE, NE)			

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/8 23AUG20:08:13

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Decreased appetite

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	6/ 88 (6.8)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years		7/ 83 (8.4)	NE (NE, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	31/ 95 (32.6)	NE (NE, NE)	<0.001	5.62	(2.33, 13.54)
	>= 65 Years		26/ 74 (35.1)	NE (8.8, NE)	<0.001	4.67	(2.02, 10.78)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	13/145 (9.0)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years		0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	52/149 (34.9)	NE (NE, NE)	<0.001	4.31	(2.34, 7.92)
	>= 75 Years		5/ 20 (25.0)	NE (0.5, NE)	0.013	1.05E8	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	10/136 (7.4)	NE (NE, NE)			
	Yes		3/ 35 (8.6)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	47/127 (37.0)	NE (11.1, NE)	<0.001	5.66	(2.86, 11.20)
	Yes		10/ 42 (23.8)	NE (NE, NE)	0.086	2.95	(0.81, 10.79)

PT: Decreased appetite

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	6/ 70 (8.6)	NE (NE, NE)				
First Line Endocrine Resistant	2/ 19 (10.5)	NE (NE, NE)				
First Line Endocrine Sensitive	1/ 23 (4.3)	NE (NE, NE)				
Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	4/ 45 (8.9)	NE (NE, NE)				
Second Line (progression following metastatic treatment only)	21/ 68 (30.9)	NE (NE, NE)		0.002	3.86	(1.55, 9.59)
First Line Endocrine Resistant	5/ 20 (25.0)	NE (6.8, NE)		0.313	2.28	(0.44, 11.82)
First Line Endocrine Sensitive	9/ 24 (37.5)	NE (0.3, NE)		0.008	9.85	(1.24, 78.09)
Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)						

PT: Decreased appetite

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
				p-value		95% CI [d]
	18/ 41 (43.9)	11.1 (2.5, NE)		<0.001	6.17	(2.06, 18.53)
	10/131 (7.6)	NE (NE, NE)				
	3/ 38 (7.9)	NE (NE, NE)				
	38/118 (32.2)	NE (NE, NE)		<0.001	4.53	(2.26, 9.10)
	18/ 46 (39.1)	NE (4.2, NE)		0.002	5.75	(1.69, 19.57)
	5/ 83 (6.0)	NE (NE, NE)				
	1/ 22 (4.5)	NE (NE, NE)				
	7/ 65 (10.8)	NE (NE, NE)				
	23/ 78 (29.5)	NE (NE, NE)		<0.001	5.15	(1.96, 13.55)
	8/ 24 (33.3)	NE (4.2, NE)		0.026	7.51	(0.94, 60.29)
	26/ 67 (38.8)	NE (6.4, NE)		<0.001	4.19	(1.81, 9.71)
	8/ 89 (9.0)	NE (NE, NE)				
	5/ 81 (6.2)	NE (NE, NE)				
	26/ 88 (29.5)	NE (NE, NE)		0.001	3.45	(1.56, 7.63)

PT: Decreased appetite

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
					p-value		95% CI [d]
Presence of liver metastases	Second Line	31/ 79 (39.2)	NE (6.4, NE)		<0.001	7.20	(2.79, 18.55)
	No	Placebo qd + Fulv	11/118 (9.3)	NE (NE, NE)			
	Yes	2/ 53 (3.8)	NE (NE, NE)		<0.001	3.80	(1.95, 7.44)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	39/120 (32.5)	NE (NE, NE)			
Presence of lung Metastases	Yes	18/ 49 (36.7)	NE (3.2, NE)		<0.001	11.28	(2.61, 48.68)
	No	Placebo qd + Fulv	7/103 (6.8)	NE (NE, NE)			
	Yes	6/ 68 (8.8)	NE (NE, NE)		<0.001	4.84	(2.14, 10.95)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	33/112 (29.5)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	Yes	24/ 57 (42.1)	NE (3.8, NE)		<0.001	5.26	(2.15, 12.88)
	< 3	Placebo qd + Fulv	10/112 (8.9)	NE (NE, NE)			
	>= 3	3/ 59 (5.1)	NE (NE, NE)		<0.001	3.47	(1.72, 7.03)
	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	35/121 (28.9)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	>= 3	22/ 48 (45.8)	8.8 (3.2, NE)		<0.001	10.13	(3.03, 33.89)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	5/ 80 (6.3)	NE (NE, NE)			
	Exon 9	7/ 77 (9.1)	NE (NE, NE)				

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

PT: Decreased appetite

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	37/ 92 (40.2)	NE (4.7, NE)		<0.001	7.85	(3.07, 20.04)
	Exon 9	Placebo qd + Fulv	16/ 68 (23.5)	NE (NE, NE)		0.032	2.58	(1.05, 6.32)
	E542K		4/ 29 (13.8)	NE (NE, NE)				
	E545X H1047X E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 43 (2.3) 5/ 80 (6.3) 4/ 20 (20.0)	NE (NE, NE) NE (NE, NE) NE (NE, NE)		0.566	1.50	(0.37, 6.02)
Progesterone receptor status	E545X H1047X	Placebo qd + Fulv	11/ 45 (24.4) 37/ 92 (40.2)	NE (NE, NE) NE (4.7, NE)		0.006 <0.001	10.20 7.85	(1.30, 79.79) (3.07, 20.04)
	Negative		3/ 38 (7.9)	NE (NE, NE)				
	Positive		10/131 (7.6)	NE (NE, NE)				
Prior Tamoxifen Use	Negative	Alpelisib 300mg qd + Fulv	18/ 46 (39.1)	NE (4.2, NE)		0.002	5.75	(1.69, 19.57)
	Positive	Placebo qd + Fulv	39/120 (32.5)	NE (NE, NE)		<0.001	4.58	(2.28, 9.17)
	No		9/110 (8.2)	NE (NE, NE)				
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 61 (6.6) 41/109 (37.6)	NE (NE, NE) NE (8.8, NE)		<0.001	5.41	(2.62, 11.20)
No	16/ 60 (26.7)	NE (NE, NE)		0.007	4.05	(1.35, 12.14)		

Alpelisib (Piqray®)

Seite 699 von 2085

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

PT: Decreased appetite

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Log-rank test [a]		Cox model [a]	
			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
PTEN loss of No expression	Placebo qd + Fulv	13/156 (8.3)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	4.48	(2.44, 8.20)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	55/163 (33.7)	NE (NE, NE)			
Race Group 1	Placebo qd + Fulv	2/ 6 (33.3)	NE (0.5, NE)	0.093	1.2E8	(0.00, NE)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 40 (7.5)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)	<0.001	7.32	(2.11, 25.46)
Region 1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/108 (6.5)	NE (NE, NE)			
	Placebo qd + Fulv	15/ 34 (44.1)	NE (0.3, NE)	<0.001	11.01	(1.24, 97.60)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 17 (29.4)	NE (2.5, NE)	0.009	5.14	(2.29, 11.55)
	Placebo qd + Fulv	37/117 (31.6)	NE (NE, NE)	<0.001		
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 38 (7.9)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 86 (5.8)	NE (NE, NE)	<0.001	7.35	(2.12, 25.55)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 24 (20.8)	NE (9.7, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/ 32 (46.9)	NE (0.3, NE)	<0.001	7.35	(2.12, 25.55)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	23/ 86 (26.7)	NE (NE, NE)	<0.001	4.96	(1.88, 13.06)

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

PT: Decreased appetite

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]	
				p-value		95% CI [d]	
	Latin America	4/ 14 (28.6)	NE (2.9, NE)	0.036	9.75E7	(0.00, NE)	
	North America	8/ 19 (42.1)	11.1 (0.4, NE)	0.038	3.24	(1.01, 10.36)	
	Other	7/ 18 (38.9)	NE (0.9, NE)	0.156	4.64E7	(0.00, NE)	
Prior inhibitor	CDK4/6 No prior use	Placebo qd + Fulv	12/160 (7.5)	NE (NE, NE)			
	Prior use No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 11 (9.1) 55/160 (34.4)	NE (NE, NE) NE (NE, NE)	<0.001	5.23	(2.80, 9.76)
Lung and/or Liver metastases	Prior use Absent	Placebo qd + Fulv	2/ 9 (22.2) 7/ 86 (8.1)	NE (0.9, NE) NE (NE, NE)	0.684	1.66	(0.14, 19.36)
	Present Absent	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 85 (7.1) 25/ 85 (29.4)	NE (NE, NE) NE (NE, NE)	<0.001	3.87	(1.67, 8.97)
Visceral disease	Present No	Placebo qd + Fulv	32/ 84 (38.1) 5/ 72 (6.9)	NE (8.8, NE) NE (NE, NE)	<0.001	6.21	(2.59, 14.86)
	Yes No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 99 (8.1) 22/ 76 (28.9)	NE (NE, NE) NE (NE, NE)	<0.001	4.54	(1.72, 12.01)
	Yes		35/ 93 (37.6)	NE (8.8, NE)	<0.001	5.34	(2.47, 11.53)

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

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/8 23AUG20:08:13

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Dry mouth

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	5/ 88 (5.7)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years		0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 95 (9.5)	NE (NE, NE)	0.337	1.70	(0.57, 5.08)
	>= 65 Years		10/ 74 (13.5)	NE (31.4, NE)	0.002	3.28E7	(0.00, NE)
Bone lesions only	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	5/145 (3.4)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years		0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)			
No	< 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	17/149 (11.4)	NE (NE, NE)	0.016	3.20	(1.17, 8.71)
	>= 75 Years		2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)	0.164	7.78E7	(0.00, NE)
Yes	No	Placebo qd + Fulv	5/136 (3.7)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)			
No	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/127 (11.8)	NE (NE, NE)	0.022	3.11	(1.12, 8.64)
	Yes		4/ 42 (9.5)	NE (NE, NE)	0.061	2.62E7	(0.00, NE)

PT: Dry mouth

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
ECOG performance status	0	Placebo qd + Fulv	3/113 (2.7)	NE (NE, NE)			
	1		2/ 57 (3.5)	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/112 (14.3)	NE (NE, NE)	0.004	5.12	(1.49, 17.63)
	1		3/ 56 (5.4)	NE (NE, NE)	0.716	1.40	(0.23, 8.54)
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + Fulv	3/ 70 (4.3)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive		0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)		1/ 23 (4.3)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)		1/ 45 (2.2)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/ 68 (14.7)	NE (31.4, NE)	0.068	3.17	(0.86, 11.72)
	First Line Endocrine Sensitive		1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.298	8.74E7	(0.00, NE)

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

PT: Dry mouth

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocrine status	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	2/ 24 (8.3)	NE (NE, NE)	0.716	1.57	(0.14, 17.90)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	3/ 41 (7.3)	NE (NE, NE)	0.284	3.24	(0.33, 31.41)
	Primary resistant	2/ 22 (9.1)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant	3/127 (2.4)	NE (NE, NE)			
	Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Primary resistant	1/ 23 (4.3)	NE (NE, NE)	0.159	0.00	(0.00, NE)
	Secondary resistant	17/119 (14.3)	NE (NE, NE)	0.002	5.74	(1.67, 19.70)
	Sensitive	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.298	8.74E7	(0.00, NE)
	Both positive	3/131 (2.3)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative	2/ 38 (5.3)	NE (NE, NE)			
Estr. & Porgest. receptor status	Both positive	12/118 (10.2)	NE (NE, NE)	0.012	4.38	(1.24, 15.53)
	Positive Negative	7/ 46 (15.2)	NE (31.4, NE)	0.273	2.45	(0.47, 12.88)

Alpelisib (Piqray®)

Seite 705 von 2085

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

PT: Dry mouth

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	3/ 83 (3.6)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant		1/ 22 (4.5)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use		1/ 65 (1.5)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 78 (11.5)	NE (NE, NE)	0.076	3.16	(0.83, 11.97)
Line of adv. anti-cancer treatment	Neoadjuvant		4/ 24 (16.7)	NE (NE, NE)	0.249	3.36	(0.37, 30.67)
	No Prior Use		6/ 67 (9.0)	NE (NE, NE)	0.058	6.04	(0.73, 50.28)
	First Line	Placebo qd + Fulv	3/ 89 (3.4)	NE (NE, NE)			
	Second Line		2/ 81 (2.5)	NE (NE, NE)			
Presence of liver metastases	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	11/ 88 (12.5)	NE (NE, NE)	0.039	3.56	(0.98, 12.83)
	Second Line		8/ 79 (10.1)	NE (NE, NE)	0.053	4.11	(0.87, 19.37)
	No	Placebo qd + Fulv	2/118 (1.7)	NE (NE, NE)			
	Yes		3/ 53 (5.7)	NE (NE, NE)			
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/120 (10.8)	NE (NE, NE)	0.006	6.21	(1.40, 27.55)
	Yes		6/ 49 (12.2)	NE (NE, NE)	0.250	2.21	(0.55, 8.84)
	No	Placebo qd + Fulv	3/103 (2.9)	NE (NE, NE)			
	Yes		2/ 68 (2.9)	NE (NE, NE)			

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

PT: Dry mouth

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/112 (8.9)	NE (NE, NE)		0.073	3.07	(0.84, 11.16)
	Yes		9/ 57 (15.8)	NE (31.4, NE)		0.013	5.89	(1.24, 28.05)
	< 3	Placebo qd + Fulv	4/112 (3.6)	NE (NE, NE)				
PIK4CA Mutation by location	>= 3		1/ 59 (1.7)	NE (NE, NE)				
	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/121 (9.9)	NE (NE, NE)		0.095	2.56	(0.82, 8.05)
	>= 3	Placebo qd + Fulv	7/ 48 (14.6)	NE (NE, NE)		0.010	9.76	(1.18, 80.68)
PIK3CA Mutation	Exon 9		0/ 77 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/ 92 (13.0)	NE (NE, NE)		0.170	2.07	(0.72, 5.96)
	Exon 9		7/ 68 (10.3)	NE (NE, NE)		0.003	3.81E7	(0.00, NE)
	E542K	Placebo qd + Fulv	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)				
	E545X H1047X	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)		0.053	1.89E8	(0.00, NE)
	E542K		5/ 80 (6.3)	NE (NE, NE)				
	E545X H1047X		5/ 45 (11.1)	NE (NE, NE)		0.024	8.2E7	(0.00, NE)
			12/ 92 (13.0)	NE (NE, NE)		0.170	2.07	(0.72, 5.96)

Alpelisib (Piqray®)

Seite 707 von 2085

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

PT: Dry mouth

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	2/ 38 (5.3)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/131 (2.3)	NE (NE, NE)	0.273	2.45	(0.47, 12.88)
Prior Tamoxifen Use	Negative	Placebo qd + Fulv	7/ 46 (15.2)	NE (31.4, NE)	0.014	4.27	(1.20, 15.12)
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/120 (10.0)	NE (NE, NE)	0.038	3.12	(1.00, 9.71)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + Fulv	4/110 (3.6)	NE (NE, NE)	0.082	5.38	(0.64, 44.94)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 61 (1.6)	NE (NE, NE)	0.011	3.36	(1.24, 9.11)
Race Group 1	No	Placebo qd + Fulv	7/ 60 (11.7)	NE (NE, NE)	0.221	1.3E8	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/156 (3.2)	NE (NE, NE)			
Other White	Yes	Placebo qd + Fulv	1/ 6 (16.7)	NE (0.2, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	18/163 (11.0)	NE (NE, NE)			

PT: Dry mouth

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Region 1	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 34 (5.9)	NE (NE, NE)		0.483	2.31	(0.21, 25.69)
	Other		2/ 17 (11.8)	31.4 (7.5, NE)		0.157	2.08E8	(0.00, NE)
	White		15/117 (12.8)	NE (NE, NE)		0.016	3.55	(1.18, 10.70)
	Asia	Placebo qd + Fulv	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)				
	Europe		2/ 86 (2.3)	NE (NE, NE)				
	Latin America		0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)				
	North America		1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)				
	Other		1/ 6 (16.7)	NE (0.1, NE)				
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 32 (6.3)	NE (NE, NE)		0.482	2.32	(0.21, 25.73)
	Europe		11/ 86 (12.8)	NE (NE, NE)		0.016	5.31	(1.17, 24.06)
Latin America		0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)					
North America		5/ 19 (26.3)	NE (5.7, NE)		0.0500	6.53	(0.76, 56.37)	
Other		1/ 18 (5.6)	NE (NE, NE)		0.617	0.50	(0.03, 7.99)	
Prior inhibitor	CDK4/6	No prior use	Placebo qd + Fulv	5/160 (3.1)	NE (NE, NE)			
		Prior use		0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	17/160 (10.6)	NE (NE, NE)		0.014	3.29	(1.21, 8.95)
	Prior use		2/ 9 (22.2)	NE (0.5, NE)		0.118	1E8	(0.00, NE)

PT: Dry mouth

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Lung and/or metastases	Placebo qd + Fulv	1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 85 (4.7)	NE (NE, NE)	0.010	9.31	(1.18, 73.48)
Visceral disease	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 85 (10.6)	NE (NE, NE)			
	Placebo qd + Fulv	10/ 84 (11.9)	NE (31.4, NE)	0.136	2.37	(0.74, 7.66)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 72 (1.4)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 99 (4.0)	NE (NE, NE)	0.024	7.62	(0.95, 60.95)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 76 (10.5)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	11/ 93 (11.8)	NE (31.4, NE)	0.126	2.43	(0.75, 7.86)

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/8 23AUG20:08:13

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Dry skin

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Log-rank test [a]		Cox model [a]	
			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	3/ 88 (3.4)	NE (NE, NE)		
	>= 65 Years		2/ 83 (2.4)	NE (NE, NE)		
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	18/ 95 (18.9)	NE (NE, NE)	0.001	5.88 (1.73, 20.01)
	>= 65 Years		7/ 74 (9.5)	NE (NE, NE)	0.074	3.85 (0.79, 18.87)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	4/145 (2.8)	NE (NE, NE)		
	>= 75 Years		1/ 26 (3.8)	NE (NE, NE)		
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	24/149 (16.1)	NE (NE, NE)	<0.001	5.72 (1.98, 16.54)
	>= 75 Years		1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.856	1.30 (0.08, 21.51)
	No	Placebo qd + Fulv	3/136 (2.2)	NE (NE, NE)		
	Yes		2/ 35 (5.7)	NE (NE, NE)		
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	18/127 (14.2)	NE (NE, NE)	<0.001	6.16 (1.81, 20.99)
	Yes		7/ 42 (16.7)	NE (NE, NE)	0.146	3.03 (0.63, 14.61)

PT: Dry skin

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
ECOG performance status	0	3/113 (2.7)	NE (NE, NE)			
	1	2/ 57 (3.5)	NE (NE, NE)			
	0	20/112 (17.9)	NE (NE, NE)	<0.001	6.71	(1.99, 22.60)
	1	5/ 56 (8.9)	NE (NE, NE)	0.363	2.13	(0.40, 11.30)
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	3/ 70 (4.3)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	2/ 45 (4.4)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	12/ 68 (17.6)	NE (NE, NE)	0.022	4.00	(1.11, 14.37)
	First Line Endocrine Sensitive	3/ 20 (15.0)	NE (NE, NE)	0.113	6.92E7	(0.00, NE)

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

PT: Dry skin

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	4/ 24 (16.7)	NE (NE, NE)		0.024	1.11E8	(0.00, NE)
	3/ 41 (7.3)	NE (NE, NE)		0.629	1.55	(0.26, 9.33)
Endocrine status	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)				
	5/127 (3.9)	NE (NE, NE)				
	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
	4/ 23 (17.4)	NE (NE, NE)		0.046	8.06E7	(0.00, NE)
	18/119 (15.1)	NE (NE, NE)		0.007	3.59	(1.33, 9.75)
	3/ 20 (15.0)	NE (NE, NE)		0.113	6.92E7	(0.00, NE)
Estr. & Porgest. receptor status	3/131 (2.3)	NE (NE, NE)				
	2/ 38 (5.3)	NE (NE, NE)				
	17/118 (14.4)	NE (NE, NE)		<0.001	6.95	(2.02, 23.85)
	7/ 46 (15.2)	NE (28.6, NE)		0.182	2.87	(0.57, 14.45)

Alpelisib (Piqray®)

Seite 713 von 2085

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

PT: Dry skin

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	2/ 83 (2.4)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant		0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use		3/ 65 (4.6)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/ 78 (20.5)	NE (NE, NE)	<0.001	8.38	(1.92, 36.53)
Line of adv. anti-cancer treatment	Neoadjuvant		3/ 24 (12.5)	NE (NE, NE)	0.110	6.93E7	(0.00, NE)
	No Prior Use		6/ 67 (9.0)	NE (NE, NE)	0.297	2.07	(0.51, 8.32)
	First Line	Placebo qd + Fulv	3/ 89 (3.4)	NE (NE, NE)			
	Second Line		2/ 81 (2.5)	NE (NE, NE)			
Presence of liver metastases	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/ 88 (17.0)	NE (NE, NE)	0.005	4.95	(1.43, 17.19)
	Second Line		10/ 79 (12.7)	NE (NE, NE)	0.019	5.13	(1.12, 23.51)
	No	Placebo qd + Fulv	3/118 (2.5)	NE (NE, NE)			
	Yes		2/ 53 (3.8)	NE (NE, NE)			
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	19/120 (15.8)	NE (NE, NE)	<0.001	6.31	(1.86, 21.37)
	Yes		6/ 49 (12.2)	NE (NE, NE)	0.107	3.44	(0.69, 17.05)
	No	Placebo qd + Fulv	5/103 (4.9)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)			

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

PT: Dry skin

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	18/112 (16.1)	NE (NE, NE)		0.013	3.28	(1.21, 8.86)
	Yes		7/ 57 (12.3)	NE (NE, NE)		0.005	3.48E7	(0.00, NE)
	< 3	Placebo qd + Fulv	4/112 (3.6)	NE (NE, NE)				
PIK4CA Mutation by location	>= 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 59 (1.7)	NE (NE, NE)		0.004	4.32	(1.46, 12.73)
	< 3		19/121 (15.7)	NE (NE, NE)				
	>= 3	Placebo qd + Fulv	6/ 48 (12.5)	NE (NE, NE)		0.027	7.59	(0.91, 63.06)
PIK3CA Mutation	Exon 9	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 77 (3.9)	NE (NE, NE)		0.002	7.23	(1.67, 31.37)
	Exon 20		17/ 92 (18.5)	NE (NE, NE)				
	Exon 9	Placebo qd + Fulv	7/ 68 (10.3)	NE (NE, NE)		0.198	2.42	(0.60, 9.67)
E542K	E542K		2/ 29 (6.9)	NE (NE, NE)				
	E545X	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 43 (2.3)	NE (NE, NE)		0.924	0.89	(0.08, 9.86)
	H1047X		2/ 80 (2.5)	NE (NE, NE)				
E542K	E542K		2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)				
	E545X	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 45 (11.1)	NE (NE, NE)		0.105	4.95	(0.58, 42.36)
H1047X	H1047X		17/ 92 (18.5)	NE (NE, NE)		0.002	7.23	(1.67, 31.37)

Alpelisib (Piqray®)

Seite 715 von 2085

PT: Dry skin

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% CI) (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	2/ 38 (5.3)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/131 (2.3)	NE (NE, NE)	0.182	2.87	(0.57, 14.45)
Prior Tamoxifen Use	Negative	Placebo qd + Fulv	7/ 46 (15.2)	NE (28.6, NE)	<0.001	6.83	(1.99, 23.45)
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	17/120 (14.2)	NE (NE, NE)	0.005	4.19	(1.40, 12.54)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + Fulv	4/110 (3.6)	NE (NE, NE)	0.014	8.89	(1.11, 71.53)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 61 (1.6)	NE (NE, NE)	<0.001	4.60	(1.75, 12.07)
Race Group 1	No	Placebo qd + Fulv	9/ 60 (15.0)	NE (NE, NE)	0.221	1.3E8	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/156 (3.2)	NE (NE, NE)			
Other White	Asian	Placebo qd + Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other White	Alpelisib 300mg qd + Fulv	24/163 (14.7)	NE (NE, NE)			
Other White	Asian	Placebo qd + Fulv	1/ 6 (16.7)	NE (0.8, NE)			
	Other White	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)			
Other White	Other White	Placebo qd + Fulv	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)			
	Other White	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/108 (3.7)	NE (NE, NE)			

PT: Dry skin

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Region 1	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 34 (20.6)	NE (NE, NE)		0.002	1.26E8	(0.00, NE)
	Other		2/ 17 (11.8)	NE (28.6, NE)		0.786	0.68	(0.04, 10.92)
	White		16/117 (13.7)	NE (NE, NE)		0.015	3.58	(1.19, 10.76)
	Asia	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Europe		4/ 86 (4.7)	NE (NE, NE)				
	Latin America		0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)				
	North America		0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Other		1/ 6 (16.7)	NE (1.0, NE)				
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 32 (18.8)	NE (NE, NE)		0.003	1.34E8	(0.00, NE)
		Europe		12/ 86 (14.0)	NE (NE, NE)		0.070	2.75
	Latin America		1/ 14 (7.1)	NE (NE, NE)		0.403	5.9E7	(0.00, NE)
	North America		4/ 19 (21.1)	NE (5.3, NE)		0.065	9.45E7	(0.00, NE)
	Other		2/ 18 (11.1)	NE (NE, NE)		0.971	1.05	(0.09, 11.55)
Prior inhibitor	CDK4/6	No prior use	Placebo qd + Fulv	5/160 (3.1)	NE (NE, NE)			
		Prior use		0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	23/160 (14.4)	NE (NE, NE)		<0.001	4.65	(1.77, 12.26)
	Prior use		2/ 9 (22.2)	NE (1.5, NE)		0.200	7.21E7	(0.00, NE)

PT: Dry skin

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Lung and/or metastases	Placebo qd + Fulv	3/ 86 (3.5)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 85 (2.4)	NE (NE, NE)	0.008	4.62	(1.32, 16.10)
Visceral disease	Placebo qd + Fulv	14/ 85 (16.5)	NE (NE, NE)	0.012	5.57	(1.23, 25.24)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	11/ 84 (13.1)	NE (NE, NE)	0.024	3.86	(1.09, 13.73)
	Placebo qd + Fulv	3/ 72 (4.2)	NE (NE, NE)	0.003	6.89	(1.55, 30.68)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 99 (2.0)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/ 76 (15.8)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/ 93 (14.0)	NE (NE, NE)			

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/8 23AUG20:08:13

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Diarrhoea

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]		Cox model [a]	
			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 2	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	19/145 (13.1)	NE (24.9, NE)		
	>= 75 Years		1/ 26 (3.8)	NE (13.5, NE)		
	< 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	84/149 (56.4)	6.0 (2.5, 10.1)	<0.001	5.78 (3.50, 9.54)
	>= 75 Years		13/ 20 (65.0)	3.8 (0.3, 15.7)	<0.001	23.25 (3.01, 179.60)
Bone lesions only	No	Placebo qd + Fulv	12/136 (8.8)	NE (NE, NE)		
	Yes		8/ 35 (22.9)	NE (23.4, NE)		
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	72/127 (56.7)	6.0 (2.5, 10.1)	<0.001	9.07 (4.90, 16.81)
	Yes		25/ 42 (59.5)	6.0 (1.8, 11.6)	<0.001	3.65 (1.63, 8.17)
ECOG performance status	0	Placebo qd + Fulv	15/113 (13.3)	NE (NE, NE)		
	1		5/ 57 (8.8)	NE (NE, NE)		
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	65/112 (58.0)	4.6 (2.1, 8.9)	<0.001	6.98 (3.94, 12.37)
	1		31/ 56 (55.4)	7.1 (1.8, 22.8)	<0.001	7.02 (2.70, 18.25)

PT: Diarrhoea

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	9/ 70 (12.9)	NE (23.4, NE)				
First Line Endocrine Resistant	1/ 19 (5.3)	NE (19.3, NE)				
First Line Endocrine Sensitive	2/ 23 (8.7)	NE (17.8, NE)				
Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	4/ 45 (8.9)	NE (NE, NE)				
Second Line (progression following metastatic treatment only)	39/ 68 (57.4)	4.1 (1.6, 22.0)		<0.001	5.65	(2.72, 11.75)
First Line Endocrine Resistant	12/ 20 (60.0)	8.5 (1.8, NE)		<0.001	19.07	(2.39, 152.02)
First Line Endocrine Sensitive	13/ 24 (54.2)	4.4 (1.2, NE)		<0.001	8.61	(1.93, 38.45)
Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)						

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

PT: Diarrhoea

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	26/ 41 (63.4)	4.5 (0.9, 11.6)		<0.001	11.02	(3.78, 32.15)
Endocrine status	Second Line (progression following metastatic treatment only)					
	Primary resistant	Placebo qd + 3/ 22 (13.6)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	Secondary resistant	16/127 (12.6)	NE (24.9, NE)			
	Sensitive	1/ 19 (5.3)	NE (19.3, NE)			
	Primary resistant	Alpelisib 12/ 23 (52.2)	6.5 (0.5, NE)	0.007	5.12	(1.41, 18.63)
		300mg qd + Fulv				
	Secondary resistant	69/119 (58.0)	4.6 (2.1, 8.9)	<0.001	6.11	(3.54, 10.57)
	Sensitive	12/ 20 (60.0)	8.5 (1.8, NE)	<0.001	19.07	(2.39, 152.02)
Estr. & Porgest. receptor status	Both positive	Placebo qd + 17/131 (13.0)	NE (24.9, NE)			
		Fulv				
	Positive Negative	3/ 38 (7.9)	NE (NE, NE)			
	Both positive	Alpelisib 71/118 (60.2)	4.6 (1.8, 8.9)	<0.001	6.72	(3.94, 11.49)
		300mg qd + Fulv				
	Positive Negative	23/ 46 (50.0)	6.5 (2.1, NE)	<0.001	7.00	(2.08, 23.50)
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + 10/ 83 (12.0)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	Neoadjuvant	3/ 22 (13.6)	24.9 (NE, NE)			
	No Prior Use	7/ 65 (10.8)	NE (NE, NE)			

PT: Diarrhoea

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time	Log-rank	Cox model
					CI	test [a]	[a]
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Line of adv. anti-cancer treatment	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	45/ 78 (57.7)	7.1 (2.1, 21.9)	<0.001	6.77	(3.38, 13.57)
	Neoadjuvant		12/ 24 (50.0)	7.1 (1.2, NE)	0.030	3.74	(1.04, 13.37)
	No Prior Use		40/ 67 (59.7)	3.8 (1.7, 8.9)	<0.001	8.51	(3.72, 19.50)
	First Line	Placebo qd + Fulv	10/ 89 (11.2)	NE (NE, NE)			
Presence of lung Metastases	Second Line		9/ 81 (11.1)	NE (17.8, NE)			
	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	51/ 88 (58.0)	6.0 (2.1, 15.7)	<0.001	6.93	(3.50, 13.74)
	Second Line		45/ 79 (57.0)	6.0 (1.8, 11.6)	<0.001	7.62	(3.70, 15.70)
	No	Placebo qd + Fulv	16/103 (15.5)	NE (24.9, NE)			
Number of metastatic sites	Yes		4/ 68 (5.9)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	71/112 (63.4)	2.8 (1.8, 6.5)	<0.001	5.86	(3.39, 10.12)
	Yes		26/ 57 (45.6)	15.7 (4.4, 23.4)	<0.001	9.95	(3.46, 28.59)
	< 3	Placebo qd + Fulv	17/112 (15.2)	NE (24.9, NE)			
	>= 3		3/ 59 (5.1)	NE (NE, NE)			
	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	75/121 (62.0)	4.5 (1.9, 7.7)	<0.001	5.72	(3.36, 9.72)
	>= 3		22/ 48 (45.8)	8.9 (2.8, 21.9)	<0.001	12.46	(3.70, 42.01)

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

PT: Diarrhoea

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
				p-value		95% CI [d]
PIK4CA Mutation by location	Exon 20	10/ 80 (12.5)	NE (23.4, NE)			
	Exon 9 Exon 20	8/ 77 (10.4)	NE (24.9, NE)	<0.001	6.00	(3.03, 11.90)
PIK3CA Mutation	Exon 9 E542K	53/ 92 (57.6)	6.0 (1.9, 15.7)	<0.001	8.14	(3.78, 17.54)
	E545X H1047X E542K	39/ 68 (57.4)	4.7 (2.2, 11.6)	<0.001	8.14	(3.78, 17.54)
	E545X H1047X E542K	4/ 29 (13.8)	NE (19.3, NE)	0.009	4.22	(1.30, 13.75)
	E545X H1047X	10/ 20 (50.0)	7.1 (1.8, NE)	<0.001	13.11	(3.95, 43.55)
Progesterone receptor status	Negative	28/ 45 (62.2)	4.5 (1.7, 11.6)	<0.001	6.00	(3.03, 11.90)
	Positive	53/ 92 (57.6)	6.0 (1.9, 15.7)	<0.001	6.00	(3.03, 11.90)
Prior Tamoxifen Use	No	3/ 38 (7.9)	NE (NE, NE)			
	Yes	17/131 (13.0)	NE (24.9, NE)	<0.001	7.00	(2.08, 23.50)
	No	23/ 46 (50.0)	6.5 (2.1, NE)	<0.001	6.61	(3.87, 11.29)
	Yes	71/120 (59.2)	4.7 (2.0, 10.1)	<0.001	6.61	(3.87, 11.29)
	No	12/110 (10.9)	NE (NE, NE)			
	Yes	8/ 61 (13.1)	NE (23.4, NE)			

PT: Diarrhoea

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
						p-value		95% CI [d]
PTEN loss of expression	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	60/109 (55.0)	6.5 (2.2, 14.5)		<0.001	7.02	(3.75, 13.15)
	Yes		37/ 60 (61.7)	4.7 (1.9, 10.1)		<0.001	6.29	(2.91, 13.57)
	No	Placebo qd + Fulv	19/156 (12.2)	NE (NE, NE)				
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)		<0.001	6.91	(4.20, 11.37)
Race Group 1	Asian	Placebo qd + Fulv	3/ 6 (50.0) 3/ 40 (7.5)	NE (0.9, NE) NE (NE, NE)		0.075	1.41E8	(0.00, NE)
	Other White Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 20 (10.0) 14/108 (13.0) 15/ 34 (44.1)	NE (NE, NE) NE (23.4, NE) 14.5 (2.8, NE)		<0.001	8.79	(2.49, 31.05)
	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	13/ 17 (76.5) 69/117 (59.0) 3/ 38 (7.9)	1.6 (0.1, 4.5) 6.0 (2.0, 8.9) NE (NE, NE)		<0.001 <0.001	11.18 6.13	(2.41, 51.86) (3.44, 10.94)
Region 1	Europe		13/ 86 (15.1)	NE (23.4, NE)				
	Latin America		1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)				
	North America		2/ 24 (8.3)	NE (13.5, NE)				
	Other		1/ 6 (16.7)	17.8 (NE, NE)				

PT: Diarrhoea

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]
						p-value	Hazard ratio [c]
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/ 32 (43.8)	14.5 (2.8, NE)		<0.001	8.30 (2.33, 29.58)
	Europe		52/ 86 (60.5)	4.4 (2.1, 10.1)		<0.001	5.32 (2.88, 9.83)
	Latin America		9/ 14 (64.3)	3.8 (0.9, NE)		0.003	12.08 (1.50, 96.96)
	North America		12/ 19 (63.2)	1.8 (0.3, 8.3)		<0.001	10.92 (2.37, 50.29)
	Other		10/ 18 (55.6)	4.7 (0.3, NE)		0.057	4.53E7 (0.00, NE)
Prior inhibitor	CDK4/6 No prior use	Placebo qd + Fulv	19/160 (11.9)	NE (NE, NE)			
			Prior use	1/ 11 (9.1)	NE (NE, NE)		
	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	92/160 (57.5)	6.0 (2.5, 8.9)		<0.001	7.00 (4.26, 11.50)
	Prior use		5/ 9 (55.6)	6.5 (0.1, NE)		0.245	3.52 (0.37, 33.88)

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/8 23AUG20:08:13

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Alopecia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	3/ 88 (3.4)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years		2/ 83 (2.4)	NE (NE, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	23/ 95 (24.2)	NE (NE, NE)	<0.001	6.51	(1.95, 21.71)
	>= 65 Years		13/ 74 (17.6)	NE (NE, NE)	0.001	7.85	(1.77, 34.91)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	5/145 (3.4)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years		0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	35/149 (23.5)	NE (NE, NE)	<0.001	6.40	(2.51, 16.36)
	>= 75 Years		1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.259	1.05E8	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	3/136 (2.2)	NE (NE, NE)			
	Yes		2/ 35 (5.7)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	25/127 (19.7)	NE (NE, NE)	<0.001	8.58	(2.59, 28.46)
	Yes		11/ 42 (26.2)	NE (10.2, NE)	0.025	4.75	(1.05, 21.43)

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

PT: Alopecia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
ECOG performance status	0	Placebo qd + Fulv	4/113 (3.5)	NE (NE, NE)			
	1		1/ 57 (1.8)	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	26/112 (23.2)	NE (NE, NE)	<0.001	6.60	(2.30, 18.94)
	1		10/ 56 (17.9)	NE (NE, NE)	0.013	8.68	(1.11, 68.14)
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + Fulv	3/ 70 (4.3)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive		1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)		0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)		1/ 45 (2.2)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/ 68 (22.1)	NE (10.2, NE)	0.006	4.80	(1.38, 16.62)
	First Line Endocrine Sensitive		5/ 20 (25.0)	NE (4.8, NE)	0.173	3.99	(0.46, 34.23)

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

PT: Alopecia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
				p-value		95% CI [d]
	6/ 24 (25.0)	NE (5.6, NE)		0.018	8.07E7	(0.00, NE)
	6/ 41 (14.6)	NE (NE, NE)		0.039	6.82	(0.82, 56.73)
Endocrine status	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)				
	4/127 (3.1)	NE (NE, NE)				
	1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)				
	2/ 23 (8.7)	NE (5.5, NE)		0.230	7.22E7	(0.00, NE)
	28/119 (23.5)	NE (NE, NE)		<0.001	7.53	(2.64, 21.52)
	5/ 20 (25.0)	NE (4.8, NE)		0.173	3.99	(0.46, 34.23)
Estr. & Porgest. receptor status	4/131 (3.1)	NE (NE, NE)				
	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)				
	23/118 (19.5)	NE (NE, NE)		<0.001	6.30	(2.18, 18.22)
	11/ 46 (23.9)	NE (10.2, NE)		0.021	7.80	(1.00, 61.01)

Alpelisib (Piqray®)

Seite 728 von 2085

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

PT: Alopecia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	3/ 83 (3.6)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant		0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use		2/ 65 (3.1)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	22/ 78 (28.2)	NE (9.8, NE)	<0.001	7.56	(2.26, 25.30)
Line of adv. anti-cancer treatment	Neoadjuvant		6/ 24 (25.0)	NE (6.8, NE)	0.076	5.22E7	(0.00, NE)
	No Prior Use		8/ 67 (11.9)	NE (NE, NE)	0.040	4.47	(0.94, 21.27)
	First Line	Placebo qd + Fulv	4/ 89 (4.5)	NE (NE, NE)			
	Second Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	20/ 88 (22.7)	NE (NE, NE)	0.002	4.65	(1.58, 13.63)
Presence of liver metastases	First Line		16/ 79 (20.3)	NE (NE, NE)	<0.001	17.39	(2.30, 131.33)
	Second Line	Placebo qd + Fulv	4/118 (3.4)	NE (NE, NE)			
	No		1/ 53 (1.9)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	27/120 (22.5)	NE (NE, NE)	<0.001	6.53	(2.28, 18.67)
Presence of lung Metastases	No		9/ 49 (18.4)	NE (7.9, NE)	0.013	8.78	(1.11, 69.56)
	Yes	Placebo qd + Fulv	3/103 (2.9)	NE (NE, NE)			
	No		2/ 68 (2.9)	NE (NE, NE)			
	Yes						

PT: Alopecia

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	28/112 (25.0)	NE (NE, NE)		<0.001	8.39	(2.55, 27.63)
	Yes		8/ 57 (14.0)	NE (NE, NE)		0.038	4.47	(0.95, 21.07)
	< 3	Placebo qd + Fulv	3/112 (2.7)	NE (NE, NE)				
PIK4CA Mutation by location	>= 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	26/121 (21.5)	NE (NE, NE)		<0.001	8.19	(2.48, 27.08)
	< 3		2/ 59 (3.4)	NE (NE, NE)				
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	4/ 80 (5.0)	NE (6.8, NE) NE (NE, NE)		0.012	5.63	(1.23, 25.85)
PIK3CA Mutation	Exon 9	Alpelisib 300mg qd + Fulv	18/ 92 (19.6)	NE (NE, NE)		0.011	3.70	(1.25, 10.96)
	Exon 20		0/ 77 (0.0)	NE (NE, NE)				
	E542K	Placebo qd + Fulv	16/ 68 (23.5) 0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE) NE (NE, NE)		<0.001	9.84E7	(0.00, NE)
	E545X		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)				
	H1047X	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 80 (5.0) 4/ 20 (20.0)	NE (NE, NE) NE (4.8, NE)		0.0501	1.06E8	(0.00, NE)
	E542K							
	E545X		12/ 45 (26.7)	NE (10.2, NE)		<0.001	8.36E7	(0.00, NE)
	H1047X		18/ 92 (19.6)	NE (NE, NE)		0.011	3.70	(1.25, 10.96)

PT: Alopecia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]		Cox model [a]	
			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)		
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/131 (3.1)	NE (NE, NE)	0.021	7.80 (1.00, 61.01)
Prior Tamoxifen Use	Negative	Placebo qd + Fulv	11/ 46 (23.9)	NE (10.2, NE)	<0.001	6.47 (2.24, 18.65)
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	24/120 (20.0)	NE (NE, NE)	0.004	4.32 (1.45, 12.87)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + Fulv	4/110 (3.6)	NE (NE, NE)	<0.001	17.95 (2.39, 134.81)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 61 (1.6)	NE (NE, NE)	<0.001	6.57 (2.57, 16.77)
Race Group 1	No	Placebo qd + Fulv	19/ 60 (31.7)	NE (7.9, NE)	0.317	8.04E7 (0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/156 (3.2)	NE (NE, NE)		
Other White	Yes	Placebo qd + Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)		
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	35/163 (21.5)	NE (NE, NE)		
Asian	Yes	Placebo qd + Fulv	1/ 6 (16.7)	NE (3.9, NE)		
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 40 (2.5)	NE (NE, NE)		
Other White	Yes	Placebo qd + Fulv	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)		
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/108 (3.7)	NE (NE, NE)		

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

PT: Alopecia

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time	Log-rank	Hazard	Cox model
					CI	test [a]	ratio [c]	[a]
					--		--	
					p-value		95% CI [d]	
Region 1	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 34 (17.6)	NE (NE, NE)		0.013	9.15	(1.10, 76.28)
	Other		6/ 17 (35.3)	NE (4.7, NE)		0.002	2.16E8	(0.00, NE)
	White		24/117 (20.5)	NE (NE, NE)		0.002	4.70	(1.63, 13.57)
	Asia	Placebo qd + Fulv	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)				
	Europe		3/ 86 (3.5)	NE (NE, NE)				
	Latin America		1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)				
	North America		0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Other		0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 32 (18.8)	NE (NE, NE)		0.014	8.96	(1.07, 74.77)
	Europe		17/ 86 (19.8)	NE (NE, NE)		0.004	5.02	(1.47, 17.16)
Latin America		4/ 14 (28.6)	NE (4.7, NE)		0.264	3.28	(0.36, 29.69)	
North America		4/ 19 (21.1)	NE (4.8, NE)		0.073	9.39E7	(0.00, NE)	
Other		5/ 18 (27.8)	NE (4.8, NE)		0.198	4.08E7	(0.00, NE)	
Prior inhibitor	CDK4/6	No prior use	Placebo qd + Fulv	5/160 (3.1)	NE (NE, NE)			
		Prior use		0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	35/160 (21.9)	NE (NE, NE)		<0.001	6.95	(2.72, 17.75)
		Prior use		1/ 9 (11.1)	NE (4.8, NE)		0.480	4.71E7

PT: Alopecia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Lung and/or metastases	Placebo qd + Fulv	3/ 86 (3.5)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 85 (2.4)	NE (NE, NE)	<0.001	7.77	(2.34, 25.83)
Visceral disease	Placebo qd + Fulv	24/ 85 (28.2)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/ 84 (14.3)	NE (NE, NE)	0.008	5.98	(1.34, 26.74)
	Placebo qd + Fulv	2/ 72 (2.8)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 99 (3.0)	NE (NE, NE)	<0.001	9.94	(2.33, 42.44)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	21/ 76 (27.6)	NE (NE, NE)	<0.001	9.94	(2.33, 42.44)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/ 93 (16.1)	NE (NE, NE)	0.004	5.14	(1.48, 17.79)

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/8 23AUG20:08:13

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Mucosal inflammation

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + 2/ 88 (2.3)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Fulv 2/ 83 (2.4)	NE (NE, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 16/ 95 (16.8)	NE (NE, NE)	<0.001	8.21	(1.88, 35.77)
	>= 65 Years	300mg qd + Fulv 12/ 74 (16.2)	NE (31.0, NE)	0.002	7.28	(1.62, 32.60)
	< 75 Years	Placebo qd + 4/145 (2.8)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years	Fulv 0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 25/149 (16.8)	NE (NE, NE)	<0.001	6.16	(2.14, 17.73)
	>= 75 Years	300mg qd + Fulv 3/ 20 (15.0)	NE (NE, NE)	0.083	8.07E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + 4/136 (2.9)	NE (NE, NE)			
ECOG performance status	Yes	Fulv 0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 25/127 (19.7)	NE (NE, NE)	<0.001	7.00	(2.43, 20.13)
	0	300mg qd + Fulv 3/ 42 (7.1)	NE (NE, NE)	0.106	2.59E7	(0.00, NE)
	1	Placebo qd + 3/113 (2.7)	NE (NE, NE)			
0	1	Fulv 1/ 57 (1.8)	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib 22/112 (19.6)	NE (NE, NE)	<0.001	7.72	(2.31, 25.80)
	1	300mg qd + Fulv 5/ 56 (8.9)	NE (NE, NE)	0.082	5.48	(0.64, 47.22)

PT: Mucosal inflammation

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	1/ 70 (1.4)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	1/ 19 (5.3)	NE (19.7, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	2/ 45 (4.4)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	9/ 68 (13.2)	NE (NE, NE)	0.009	9.55	(1.21, 75.65)
	First Line Endocrine Sensitive	5/ 20 (25.0)	NE (1.3, NE)	0.083	5.54	(0.64, 48.20)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	8/ 24 (33.3)	31.0 (3.2, 31.0)	0.010	7.72E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	5/ 41 (12.2)	NE (NE, NE)	0.193	2.83	(0.55, 14.60)
Endocrine status	Primary resistant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant	3/127 (2.4)	NE (NE, NE)			

PT: Mucosal inflammation

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Estr. & Porgest. receptor status	Sensitive	1/ 19 (5.3)	NE (19.7, NE)				
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 23 (13.0)	NE (NE, NE)	0.151	8.43E7	(0.00, NE)
	Secondary resistant		19/119 (16.0)	NE (NE, NE)	<0.001	6.77	(2.00, 22.94)
	Sensitive	Placebo qd + Fulv	5/ 20 (25.0)	NE (1.3, NE)	0.083	5.54	(0.64, 48.20)
Prior chemotherapy use	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/131 (1.5)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative		2/ 38 (5.3)	NE (19.7, NE)			
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	19/118 (16.1)	NE (NE, NE)	<0.001	10.54	(2.45, 45.31)
	Positive Negative Adjuvant	Placebo qd + Fulv	9/ 46 (19.6)	NE (NE, NE)	0.029	4.82	(1.03, 22.68)
Line of adv. anti-cancer treatment	No Prior Use Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 83 (1.2)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant No Prior Use Adjuvant		1/ 22 (4.5)	NE (NE, NE)			
			2/ 65 (3.1)	NE (NE, NE)			
		Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/ 78 (17.9)	NE (NE, NE)	<0.001	15.65	(2.03, 120.49)
Presence of liver metastases	Neoadjuvant No Prior Use First Line		6/ 24 (25.0)	NE (NE, NE)	0.073	5.57	(0.67, 46.30)
			8/ 67 (11.9)	NE (NE, NE)	0.046	4.25	(0.90, 20.03)
	Second Line First Line	Placebo qd + Fulv	2/ 89 (2.2)	NE (NE, NE)			
		Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 81 (2.5)	NE (NE, NE)	0.002	7.61	(1.73, 33.53)
	Second Line First Line		14/ 88 (15.9)	NE (NE, NE)			
		Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/ 79 (17.7)	NE (31.0, NE)	0.002	7.26	(1.64, 32.20)
	No	Placebo qd + Fulv	2/118 (1.7)	NE (NE, NE)			
	Yes		2/ 53 (3.8)	NE (19.7, NE)			

PT: Mucosal inflammation

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	19/120 (15.8)	NE (NE, NE)	<0.001	9.56	(2.23, 41.08)
	Yes		9/ 49 (18.4)	NE (NE, NE)	0.022	5.02	(1.08, 23.27)
	No	Placebo qd + Fulv	2/103 (1.9)	NE (NE, NE)			
	Yes		2/ 68 (2.9)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	17/112 (15.2)	NE (NE, NE)	0.001	7.95	(1.83, 34.45)
	Yes		11/ 57 (19.3)	NE (NE, NE)	0.002	7.94	(1.73, 36.42)
	< 3	Placebo qd + Fulv	2/112 (1.8)	NE (NE, NE)			
	>= 3		2/ 59 (3.4)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	20/121 (16.5)	NE (NE, NE)	<0.001	9.51	(2.22, 40.72)
	>= 3		8/ 48 (16.7)	NE (NE, NE)	0.013	5.78	(1.21, 27.53)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	1/ 80 (1.3)	NE (NE, NE)			
	Exon 9		3/ 77 (3.9)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	17/ 92 (18.5)	NE (NE, NE)	<0.001	16.32	(2.16, 123.48)
	Exon 9		8/ 68 (11.8)	NE (NE, NE)	0.060	3.32	(0.88, 12.54)
	E542K	Placebo qd + Fulv	2/ 29 (6.9)	NE (19.7, NE)			
	E545X		1/ 43 (2.3)	NE (NE, NE)			
	H1047X		1/ 80 (1.3)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 20 (10.0)	NE (12.3, NE)	0.568	1.76	(0.25, 12.67)
	E545X		6/ 45 (13.3)	NE (NE, NE)	0.060	5.96	(0.72, 49.52)
	H1047X		17/ 92 (18.5)	NE (NE, NE)	<0.001	16.32	(2.16, 123.48)

PT: Mucosal inflammation

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + 2/ 38 (5.3)	NE (19.7, NE)			
	Positive	Fulv 2/131 (1.5)	NE (NE, NE)			
Prior Tamoxifen Use	Negative	Alpelisib 300mg qd + Fulv 9/ 46 (19.6)	NE (NE, NE)	0.029	4.82	(1.03, 22.68)
	Positive	Placebo qd + 19/120 (15.8)	NE (NE, NE)	<0.001	10.30	(2.40, 44.27)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + 2/110 (1.8)	NE (NE, NE)			
	Yes	Fulv 2/ 61 (3.3)	NE (NE, NE)			
Race Group 1	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv 14/ 60 (23.3)	NE (31.0, NE)	0.008	5.94	(1.34, 26.39)
	Yes	Placebo qd + 4/156 (2.6)	NE (NE, NE)			
Region 1	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv 0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	6.76	(2.36, 19.32)
	Other White Asian	Placebo qd + 1/ 40 (2.5)	NE (12.3, NE)	0.317	2.19E8	(0.00, NE)
Region 1	Other White Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv 1/ 20 (5.0)	NE (19.7, NE)			
	Other White Asia	Placebo qd + 2/108 (1.9)	NE (NE, NE)			
Region 1	Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv 3/ 34 (8.8)	NE (NE, NE)	0.213	3.83	(0.39, 37.20)
	Other White Asia	Placebo qd + 3/ 17 (17.6)	NE (NE, NE)	0.320	3.04	(0.31, 30.02)
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + 22/117 (18.8)	NE (NE, NE)	<0.001	10.22	(2.40, 43.51)
	Europe	Fulv 1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)			
		2/ 86 (2.3)	NE (NE, NE)			

PT: Mucosal inflammation

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Latin America	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)					
North America	1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)					
Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)					
Asia	3/ 32 (9.4)	NE (NE, NE)		0.224	3.72	(0.38, 36.06)	
	Alpelisib 300mg qd + Fulv						
Europe	18/ 86 (20.9)	NE (NE, NE)		<0.001	9.52	(2.21, 41.08)	
Latin America	2/ 14 (14.3)	NE (NE, NE)		0.102	1.28E8	(0.00, NE)	
North America	3/ 19 (15.8)	31.0 (31.0, NE)		0.513	2.19	(0.20, 24.57)	
Other	2/ 18 (11.1)	NE (NE, NE)		0.558	1.15E7	(0.00, NE)	
Prior inhibitor	CDK4/6 No prior use	Placebo qd + Fulv	4/160 (2.5)	NE (NE, NE)			
	Prior use		0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	27/160 (16.9)	NE (NE, NE)	<0.001	7.07	(2.47, 20.22)
	Prior use		1/ 9 (11.1)	NE (0.8, NE)			
Lung and/or Liver metastases	Absent	Placebo qd + Fulv	2/ 86 (2.3)	NE (NE, NE)	0.264	1.03E8	(0.00, NE)
	Present		2/ 85 (2.4)	NE (NE, NE)			
	Absent	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/ 85 (15.3)	NE (NE, NE)	0.004	6.62	(1.49, 29.38)
	Present		15/ 84 (17.9)	NE (NE, NE)	<0.001	8.14	(1.86, 35.60)
Visceral disease	No	Placebo qd + Fulv	1/ 72 (1.4)	NE (NE, NE)			
	Yes		3/ 99 (3.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/ 76 (13.2)	NE (NE, NE)	0.011	9.07	(1.16, 71.03)
	Yes		18/ 93 (19.4)	NE (NE, NE)	<0.001	7.48	(2.19, 25.55)

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

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/8 23AUG20:08:13

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Insomnia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + 2/ 88 (2.3)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Fulv	NE (NE, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 9/ 95 (9.5)	NE (NE, NE)	0.057	3.97	(0.85, 18.43)
	>= 65 Years	300mg qd + Fulv	NE (30.3, NE)	0.008	10.32	(1.27, 83.80)
	< 75 Years	Placebo qd + 3/145 (2.1)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years	Fulv	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 18/149 (12.1)	NE (NE, NE)	0.003	5.33	(1.56, 18.18)
	>= 75 Years	300mg qd + Fulv	NE (NE, NE)			
	No	Placebo qd + 3/136 (2.2)	NE (NE, NE)			
ECOG performance status	Yes	Fulv	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 14/127 (11.0)	NE (NE, NE)	0.008	4.72	(1.34, 16.55)
	Yes	300mg qd + Fulv	NE (NE, NE)	0.063	2.57E7	(0.00, NE)
	0	Placebo qd + 1/113 (0.9)	NE (NE, NE)			
ECOG performance status	1	Fulv	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib 11/112 (9.8)	NE (NE, NE)	0.004	10.85	(1.40, 84.15)
	1	300mg qd + Fulv	NE (30.3, NE)	0.189	2.81	(0.56, 14.07)

PT: Insomnia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + 3/ 70 (4.3)	NE (NE, NE)				
	First Line Endocrine Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)				
	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 68 (8.8)	NE (NE, NE)	0.342	1.94	(0.48, 7.79)
	First Line Endocrine Sensitive	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)		0.164	7.82E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	6/ 24 (25.0)	30.3 (8.3, NE)		0.011	2.45E8	(0.00, NE)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	2/ 41 (4.9)	NE (NE, NE)		0.102	1.14E8	(0.00, NE)
Endocrine status	Primary resistant	Placebo qd + 1/ 22 (4.5)	NE (NE, NE)				
	Secondary resistant	Fulv 2/127 (1.6)	NE (NE, NE)				

PT: Insomnia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]				
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]			
Estr. & Porgest. receptor status	Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)	0.361	2.83	(0.28, 28.66)			
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 23 (17.4)				NE (14.5, NE)		
	Secondary resistant	12/119 (10.1)	NE (NE, NE)				0.011	5.66	(1.26, 25.46)
	Sensitive	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)				0.164	7.82E7	(0.00, NE)
Prior chemotherapy use	Both positive	Placebo qd + Fulv	2/131 (1.5)	NE (NE, NE)	0.008	6.01	(1.34, 27.04)		
	Positive Negative	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)						
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/118 (10.2)	NE (NE, NE)					
	Positive Negative	6/ 46 (13.0)	NE (NE, NE)	0.137				4.58	(0.52, 40.49)
Line of adv. anti-cancer treatment	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	1/ 83 (1.2)	NE (NE, NE)	0.003	12.27	(1.54, 97.44)		
	Neoadjuvant	1/ 22 (4.5)	NE (NE, NE)						
	No Prior Use	1/ 65 (1.5)	NE (NE, NE)						
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	11/ 78 (14.1)	NE (NE, NE)					
Presence of liver metastases	Neoadjuvant	2/ 24 (8.3)	NE (NE, NE)	0.745	1.49	(0.13, 17.04)			
	No Prior Use	5/ 67 (7.5)	NE (NE, NE)	0.072	5.95	(0.67, 52.62)			
	First Line	Placebo qd + Fulv	3/ 89 (3.4)	NE (NE, NE)					
	Second Line	0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)	0.153	2.54	(0.67, 9.61)			
First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 88 (9.1)	NE (NE, NE)						
Second Line	10/ 79 (12.7)	NE (30.3, NE)	0.001				8.52E7	(0.00, NE)	
No	Placebo qd + Fulv	1/118 (0.8)	NE (NE, NE)						
Yes	2/ 53 (3.8)	NE (NE, NE)							

PT: Insomnia

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	11/120 (9.2)	NE (NE, NE)	0.005	10.46	(1.35, 81.18)
	Yes		7/ 49 (14.3)	NE (14.5, NE)	0.087	3.61	(0.75, 17.38)
	No	Placebo qd + Fulv	3/103 (2.9)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/112 (12.5)	NE (NE, NE)	0.014	4.19	(1.20, 14.59)
	Yes		4/ 57 (7.0)	NE (30.3, NE)	0.020	1.42E8	(0.00, NE)
	< 3	Placebo qd + Fulv	2/112 (1.8)	NE (NE, NE)			
	>= 3		1/ 59 (1.7)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/121 (9.9)	NE (NE, NE)	0.021	4.96	(1.10, 22.41)
	>= 3		6/ 48 (12.5)	NE (NE, NE)	0.029	7.79	(0.91, 66.54)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	3/ 80 (3.8)	NE (NE, NE)			
	Exon 9		0/ 77 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 92 (9.8)	NE (NE, NE)	0.134	2.66	(0.71, 9.99)
	Exon 9		7/ 68 (10.3)	NE (30.3, NE)	0.015	8.18E7	(0.00, NE)
	E542K	Placebo qd + Fulv	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E545X		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)			
	H1047X		3/ 80 (3.8)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 20 (15.0)	NE (NE, NE)	0.140	9.24E7	(0.00, NE)
	E545X		4/ 45 (8.9)	NE (30.3, NE)	0.045	8.05E7	(0.00, NE)
	H1047X		9/ 92 (9.8)	NE (NE, NE)	0.134	2.66	(0.71, 9.99)

PT: Insomnia

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)				
	Positive	2/131 (1.5)	NE (NE, NE)				
Prior Tamoxifen Use	Negative	6/ 46 (13.0)	NE (NE, NE)		0.137	4.58	(0.52, 40.49)
	Positive	12/120 (10.0)	NE (NE, NE)		0.009	5.88	(1.31, 26.46)
	No	2/110 (1.8)	NE (NE, NE)				
	Yes	1/ 61 (1.6)	NE (NE, NE)				
PTEN loss of expression	No	8/109 (7.3)	NE (NE, NE)		0.051	4.16	(0.88, 19.64)
	Yes	10/ 60 (16.7)	NE (NE, NE)		0.010	9.85	(1.22, 79.59)
	No	3/156 (1.9)	NE (NE, NE)				
	Yes	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)				
Race Group 1	Asian	17/163 (10.4)	NE (NE, NE)		0.003	5.30	(1.55, 18.14)
	Other White	1/ 6 (16.7)	NE (5.4, NE)		0.386	6.22E7	(0.00, NE)
	Asian	0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Other White	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)				
Region 1	Asia	3/108 (2.8)	NE (NE, NE)				
	Europe	2/ 34 (5.9)	NE (NE, NE)		0.131	9.28E7	(0.00, NE)
	Other White	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Asia	16/117 (13.7)	NE (NE, NE)		0.011	4.39	(1.27, 15.16)
	Europe	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				
		2/ 86 (2.3)	NE (NE, NE)				

PT: Insomnia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Latin America	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)				
North America	1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)				
Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
Asia	Alpelisib 2/ 32 (6.3)	NE (NE, NE)		0.143	8.64E7	(0.00, NE)
	300mg qd + Fulv					
Europe	8/ 86 (9.3)	NE (NE, NE)		0.122	3.22	(0.67, 15.37)
Latin America	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)				
North America	6/ 19 (31.6)	NE (4.1, NE)		0.021	8.26	(0.98, 69.35)
Other	2/ 18 (11.1)	NE (NE, NE)		0.426	4.14E7	(0.00, NE)
Prior inhibitor	CDK4/6 No prior use	Placebo qd + 3/160 (1.9)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	Prior use	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	Alpelisib 16/160 (10.0)	NE (NE, NE)	0.005	4.95	(1.44, 17.03)
		300mg qd + Fulv				
Lung and/or Liver metastases	Prior use	2/ 9 (22.2)	NE (0.0, NE)	0.118	1E8	(0.00, NE)
	Absent	Placebo qd + 1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	Present	2/ 85 (2.4)	NE (NE, NE)			
	Absent	Alpelisib 9/ 85 (10.6)	NE (NE, NE)	0.012	8.86	(1.12, 69.99)
		300mg qd + Fulv				
Visceral disease	Present	9/ 84 (10.7)	NE (30.3, NE)	0.049	4.17	(0.89, 19.47)
	No	Placebo qd + 1/ 72 (1.4)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	Yes	2/ 99 (2.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 8/ 76 (10.5)	NE (NE, NE)	0.022	7.79	(0.97, 62.55)
		300mg qd + Fulv				
	Yes	10/ 93 (10.8)	NE (30.3, NE)	0.026	4.82	(1.05, 22.20)

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

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/8 23AUG20:08:13

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Oedema peripheral

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + 2/ 88 (2.3)			
	>= 65 Years	Fulv			
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 12/ 95 (12.6)	0.024	4.79	(1.07, 21.45)
	>= 65 Years	300mg qd + Fulv	0.319	1.63	(0.62, 4.29)
Age Group 2	< 75 Years	Placebo qd + 5/145 (3.4)			
	>= 75 Years	Fulv			
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 19/149 (12.8)	0.016	3.17	(1.18, 8.53)
	>= 75 Years	300mg qd + Fulv	0.440	1.80	(0.40, 8.14)
Bone lesions only	No	Placebo qd + 7/136 (5.1)			
	Yes	Fulv			
ECOG performance status	No	Alpelisib 15/127 (11.8)	0.121	2.01	(0.82, 4.98)
	Yes	300mg qd + Fulv	0.109	3.30	(0.70, 15.54)
ECOG performance status	0	Placebo qd + 4/113 (3.5)			
	1	Fulv			
ECOG performance status	0	Alpelisib 13/112 (11.6)	0.040	3.05	(0.99, 9.37)
	1	300mg qd + Fulv	0.350	1.70	(0.55, 5.19)

PT: Oedema peripheral

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	1/ 70 (1.4)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	2/ 23 (8.7)	NE (7.9, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	4/ 45 (8.9)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	9/ 68 (13.2)	NE (NE, NE)	0.013	8.84	(1.12, 69.97)
	First Line Endocrine Sensitive	3/ 20 (15.0)	NE (33.1, NE)	0.111	7.19E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)	0.352	0.31	(0.02, 3.99)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	7/ 41 (17.1)	NE (NE, NE)	0.248	2.04	(0.59, 7.00)
Endocrine status	Primary resistant	1/ 22 (4.5)	NE (6.4, NE)			
	Secondary resistant	8/127 (6.3)	NE (NE, NE)			

PT: Oedema peripheral

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Estr. & Porgest. receptor status	Sensitive		0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 23 (13.0)	NE (NE, NE)		0.317	3.12	(0.30, 32.00)
	Secondary resistant		16/119 (13.4)	NE (NE, NE)		0.113	1.96	(0.84, 4.60)
	Sensitive		3/ 20 (15.0)	NE (33.1, NE)		0.111	7.19E7	(0.00, NE)
Prior chemotherapy use	Both positive	Placebo qd + Fulv	8/131 (6.1)	NE (NE, NE)				
	Positive Negative		1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)				
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	17/118 (14.4)	NE (NE, NE)		0.066	2.17	(0.93, 5.05)
	Positive Negative		6/ 46 (13.0)	NE (22.5, NE)		0.145	4.26	(0.51, 35.68)
Line of adv. anti- cancer treatment	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	4/ 83 (4.8)	NE (NE, NE)				
	Neoadjuvant		1/ 22 (4.5)	NE (6.4, NE)				
	No Prior Use		4/ 65 (6.2)	NE (NE, NE)				
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/ 78 (12.8)	NE (NE, NE)		0.144	2.33	(0.72, 7.49)
Presence of liver metastases	Neoadjuvant		3/ 24 (12.5)	NE (22.5, NE)		0.934	1.10	(0.11, 10.97)
	No Prior Use		10/ 67 (14.9)	NE (28.5, NE)		0.0497	3.06	(0.95, 9.90)
	First Line	Placebo qd + Fulv	1/ 89 (1.1)	NE (NE, NE)				
	Second Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 81 (9.9)	NE (NE, NE)		0.004	11.02	(1.43, 85.20)
	First Line		12/ 88 (13.6)	NE (NE, NE)				
	Second Line		11/ 79 (13.9)	NE (NE, NE)		0.661	1.23	(0.49, 3.08)
	No	Placebo qd + Fulv	8/118 (6.8)	NE (NE, NE)				
	Yes		1/ 53 (1.9)	NE (NE, NE)				

PT: Oedema peripheral

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/120 (12.5)	NE (NE, NE)	0.240	1.67	(0.70, 3.94)
	Yes		8/ 49 (16.3)	NE (NE, NE)	0.019	8.13	(1.01, 65.24)
	No	Placebo qd + Fulv	6/103 (5.8)	NE (NE, NE)			
	Yes		3/ 68 (4.4)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/112 (14.3)	NE (NE, NE)	0.085	2.23	(0.87, 5.72)
	Yes		7/ 57 (12.3)	NE (33.1, NE)	0.175	2.48	(0.64, 9.64)
	< 3	Placebo qd + Fulv	7/112 (6.3)	NE (NE, NE)			
	>= 3		2/ 59 (3.4)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/121 (11.6)	NE (NE, NE)	0.211	1.77	(0.71, 4.39)
	>= 3		9/ 48 (18.8)	33.1 (33.1, NE)	0.021	5.11	(1.10, 23.83)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	2/ 80 (2.5)	NE (NE, NE)			
	Exon 9		7/ 77 (9.1)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/ 92 (10.9)	NE (NE, NE)	0.070	3.72	(0.81, 17.10)
	Exon 9		12/ 68 (17.6)	NE (28.5, NE)	0.196	1.84	(0.72, 4.69)
	E542K	Placebo qd + Fulv	3/ 29 (10.3)	NE (7.9, NE)			
	E545X		4/ 43 (9.3)	NE (17.3, NE)			
	H1047X		2/ 80 (2.5)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)	0.808	0.80	(0.13, 4.89)
E545X		9/ 45 (20.0)	NE (22.5, NE)	0.242	2.00	(0.61, 6.52)	
H1047X		10/ 92 (10.9)	NE (NE, NE)	0.070	3.72	(0.81, 17.10)	

PT: Oedema peripheral

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + 1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)				
	Positive	Fulv	8/131 (6.1)	NE (NE, NE)			
Prior Tamoxifen Use	Negative	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 46 (13.0)	NE (22.5, NE)	0.145	4.26	(0.51, 35.68)
	Positive	Placebo qd + 17/120 (14.2)	NE (NE, NE)		0.073	2.13	(0.92, 4.96)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + 5/110 (4.5)	NE (NE, NE)				
	Yes	Fulv	4/ 61 (6.6)	NE (NE, NE)			
Race Group 1	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	18/109 (16.5)	NE (28.5, NE)	0.006	3.69	(1.36, 9.98)
	Yes	Placebo qd + 5/ 60 (8.3)	NE (NE, NE)		0.791	0.83	(0.22, 3.19)
Region 1	No	Placebo qd + 8/156 (5.1)	NE (NE, NE)				
	Yes	Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)			
Other White Asian	Other White Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	21/163 (12.9)	NE (NE, NE)	0.041	2.29	(1.01, 5.19)
	Other White Asian	Placebo qd + 2/ 6 (33.3)	NE (1.9, NE)		0.019	1.58E9	(0.00, NE)
Other White Asia	Other White Asia	Placebo qd + 1/ 40 (2.5)	NE (NE, NE)				
	Other White Asia	Fulv	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)			
Other White Europe	Other White Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/108 (6.5)	NE (NE, NE)	0.179	4.20	(0.43, 40.76)
	Other White Europe	Placebo qd + 20/117 (17.1)	NE (NE, NE)		0.232	0.00	(0.00, NE)
Other White Europe	Other White Asia	Placebo qd + 1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)		0.058	2.26	(0.95, 5.36)
	Other White Europe	Fulv	5/ 86 (5.8)	NE (NE, NE)			

PT: Oedema peripheral

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]			
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]		
Prior inhibitor	Latin America	1/ 17 (5.9)	NE (17.3, NE)		0.188	4.10	(0.42, 39.73)		
	North America	2/ 24 (8.3)	NE (NE, NE)						
	Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)						
	Asia	3/ 32 (9.4)	NE (NE, NE)						
		Alpelisib 300mg qd + Fulv							
	Europe	13/ 86 (15.1)	NE (33.1, NE)	0.174				2.03	(0.72, 5.72)
	Latin America	1/ 14 (7.1)	NE (NE, NE)	0.666				1.83	(0.11, 29.27)
	North America	3/ 19 (15.8)	NE (28.5, NE)	0.651				1.52	(0.24, 9.54)
	Other	3/ 18 (16.7)	NE (NE, NE)	0.303				4.22E7	(0.00, NE)
	CDK4/6 No prior use	Placebo qd + Fulv	9/160 (5.6)	NE (NE, NE)					
	Prior use	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)						
	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	23/160 (14.4)	NE (NE, NE)	0.027	2.34	(1.08, 5.07)		
Lung and/or Liver metastases	Prior use Absent	Placebo qd + Fulv	6/ 86 (7.0)	NE (NE, NE)					
	Present	3/ 85 (3.5)	NE (NE, NE)						
	Absent	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/ 85 (15.3)	NE (NE, NE)	0.150	2.01	(0.76, 5.28)		
	Present	10/ 84 (11.9)	NE (33.1, NE)	0.081	3.01	(0.82, 11.05)			
Visceral disease	No	Placebo qd + Fulv	5/ 72 (6.9)	NE (NE, NE)					
	Yes	4/ 99 (4.0)	NE (NE, NE)						
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	11/ 76 (14.5)	NE (NE, NE)	0.241	1.86	(0.65, 5.37)		
	Yes	12/ 93 (12.9)	NE (33.1, NE)	0.047	3.03	(0.96, 9.50)			

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

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/8 23AUG20:08:13

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Vomiting

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	11/ 88 (12.5)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 83 (7.2)	NE (NE, NE)	0.070	1.91	(0.94, 3.90)
Age Group 2	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	25/ 95 (26.3)	NE (23.3, NE)	<0.001	4.47	(1.79, 11.16)
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	21/ 74 (28.4)	NE (NE, NE)	<0.001	2.92	(1.59, 5.35)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	14/145 (9.7)	NE (NE, NE)	0.398	1.91	(0.41, 8.78)
	>= 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 26 (11.5)	NE (NE, NE)	<0.001	2.92	(1.59, 5.35)
Bone lesions only	No	Placebo qd + Fulv	4/ 20 (20.0)	NE (NE, NE)	0.186	2.13	(0.68, 6.68)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/136 (9.6)	NE (NE, NE)	<0.001	3.22	(1.70, 6.09)
ECOG performance status	No	Placebo qd + Fulv	4/ 35 (11.4)	NE (NE, NE)	0.186	2.13	(0.68, 6.68)
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	35/127 (27.6)	NE (NE, NE)	<0.001	3.33	(1.64, 6.79)
	1	Placebo qd + Fulv	11/ 42 (26.2)	NE (13.7, NE)	0.181	1.87	(0.74, 4.72)
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/113 (8.8)	NE (NE, NE)	<0.001	3.33	(1.64, 6.79)
	1	Placebo qd + Fulv	7/ 57 (12.3)	NE (NE, NE)	0.181	1.87	(0.74, 4.72)
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	32/112 (28.6)	NE (25.7, NE)	<0.001	3.33	(1.64, 6.79)
	1	Placebo qd + Fulv	14/ 56 (25.0)	NE (18.1, NE)	0.181	1.87	(0.74, 4.72)

PT: Vomiting

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + Fulv	10/ 70 (14.3)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive		1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metast atic treatment)		3/ 23 (13.0)	NE (11.4, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)		2/ 45 (4.4)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	21/ 68 (30.9)	NE (18.1, NE)	0.053	2.07	(0.97, 4.41)
	First Line Endocrine Sensitive		2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)	0.692	1.62	(0.15, 17.98)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metast atic treatment)		7/ 24 (29.2)	NE (10.8, NE)	0.354	1.93	(0.48, 7.78)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)		13/ 41 (31.7)	NE (5.6, NE)	0.001	7.92	(1.78, 35.20)
Endocrine status	Primary resistant	Placebo qd + Fulv	4/ 22 (18.2)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant		12/127 (9.4)	NE (NE, NE)			

PT: Vomiting

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Estr. & Porgest. receptor status	Sensitive	1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)				
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 23 (17.4)	NE (NE, NE)	0.887	1.11	(0.27, 4.46)
	Secondary resistant		39/119 (32.8)	NE (18.1, NE)	<0.001	3.54	(1.85, 6.78)
	Sensitive		2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)	0.692	1.62	(0.15, 17.98)
Prior chemotherapy use	Both positive	Placebo qd + Fulv	14/131 (10.7)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative		3/ 38 (7.9)	NE (NE, NE)			
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	34/118 (28.8)	NE (25.7, NE)	<0.001	2.89	(1.54, 5.42)
	Positive Negative		12/ 46 (26.1)	NE (18.1, NE)	0.067	3.12	(0.87, 11.25)
Line of adv. anti-cancer treatment	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	12/ 83 (14.5)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant		2/ 22 (9.1)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use		3/ 65 (4.6)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	24/ 78 (30.8)	NE (23.3, NE)	0.076	1.87	(0.93, 3.76)
Presence of liver metastases	Neoadjuvant		3/ 24 (12.5)	NE (18.1, NE)	0.843	1.20	(0.20, 7.26)
	No Prior Use		19/ 67 (28.4)	NE (25.7, NE)	<0.001	7.25	(2.14, 24.57)
	First Line	Placebo qd + Fulv	11/ 89 (12.4)	NE (NE, NE)			
	Second Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 81 (7.4)	NE (NE, NE)	0.045	2.05	(1.00, 4.22)
Presence of liver metastases	First Line		23/ 88 (26.1)	NE (NE, NE)			
	Second Line		23/ 79 (29.1)	NE (23.3, NE)	0.001	4.04	(1.64, 9.95)
Presence of liver metastases	No	Placebo qd + Fulv	13/118 (11.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		4/ 53 (7.5)	NE (NE, NE)			

PT: Vomiting

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Log-rank	Cox model [a]	
					test [a]	Hazard	95% CI [d]
				Time	p-value	ratio [c]	
				CI)	--	--	
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	34/120 (28.3)	NE (NE, NE)	0.002	2.69	(1.42, 5.10)
	Yes		12/ 49 (24.5)	NE (23.3, NE)	0.031	3.26	(1.05, 10.14)
	No	Placebo qd + Fulv	11/103 (10.7)	NE (NE, NE)			
	Yes		6/ 68 (8.8)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	35/112 (31.3)	NE (23.3, NE)	0.001	2.89	(1.46, 5.69)
	Yes		11/ 57 (19.3)	NE (NE, NE)	0.098	2.26	(0.84, 6.12)
	< 3	Placebo qd + Fulv	11/112 (9.8)	NE (NE, NE)			
	>= 3		6/ 59 (10.2)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	31/121 (25.6)	NE (25.7, NE)	0.006	2.54	(1.27, 5.06)
	>= 3		15/ 48 (31.3)	NE (5.6, NE)	0.002	4.50	(1.62, 12.53)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	10/ 80 (12.5)	NE (NE, NE)			
	Exon 9		5/ 77 (6.5)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	24/ 92 (26.1)	NE (NE, NE)	0.051	2.05	(0.98, 4.30)
	Exon 9		19/ 68 (27.9)	NE (23.3, NE)	0.001	4.44	(1.65, 11.99)
	E542K	Placebo qd + Fulv	3/ 29 (10.3)	NE (NE, NE)			
	E545X		2/ 43 (4.7)	NE (18.9, NE)			
	H1047X		10/ 80 (12.5)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 20 (15.0)	NE (NE, NE)	0.776	1.30	(0.22, 7.81)
	E545X		14/ 45 (31.1)	25.7 (18.1, NE)	0.003	7.12	(1.61, 31.48)
	H1047X		24/ 92 (26.1)	NE (NE, NE)	0.051	2.05	(0.98, 4.30)

PT: Vomiting

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + 3/ 38 (7.9)	NE (NE, NE)				
	Positive	Fulv	NE (NE, NE)				
Prior Tamoxifen Use	Negative	Alpelisib 12/ 46 (26.1)	NE (18.1, NE)		0.067	3.12	(0.87, 11.25)
	Positive	300mg qd + Fulv	NE (25.7, NE)		<0.001	2.84	(1.51, 5.34)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + 9/110 (8.2)	NE (NE, NE)				
	Yes	Fulv	NE (18.9, NE)				
Race Group 1	No	Alpelisib 31/109 (28.4)	NE (25.7, NE)		<0.001	3.80	(1.81, 7.99)
	Yes	300mg qd + Fulv	NE (23.3, NE)		0.272	1.62	(0.68, 3.86)
Region 1	No	Placebo qd + 15/156 (9.6)	NE (NE, NE)				
	Yes	Fulv	NE (11.4, NE)				
Other White Asian	No	Alpelisib 46/163 (28.2)	NE (25.7, NE)		<0.001	3.09	(1.72, 5.54)
	Yes	300mg qd + Fulv	NE (6.7, NE)		0.007	5.20	(1.39, 19.46)
Other White Asia	No	Placebo qd + 3/ 40 (7.5)	NE (NE, NE)		0.301	0.00	(0.00, NE)
	Yes	Fulv	NE (NE, NE)				
Europe	Other White	3/ 20 (15.0)	NE (NE, NE)				
	Asia	11/108 (10.2)	NE (NE, NE)				
Region 1	Other White	Alpelisib 10/ 34 (29.4)	NE (6.7, NE)		0.007	5.20	(1.39, 19.46)
	Asia	300mg qd + Fulv	NE (0.8, NE)		0.350	1.99	(0.46, 8.59)
Europe	Other White	5/ 17 (29.4)	NE (25.7, NE)		0.012	2.38	(1.19, 4.76)
	Asia	Placebo qd + 2/ 38 (5.3)	NE (NE, NE)				
Europe	Europe	Fulv	NE (NE, NE)				
	Europe	7/ 86 (8.1)	NE (NE, NE)				

PT: Vomiting

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	Latin America	1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)				
	North America	5/ 24 (20.8)	NE (13.6, NE)				
	Other	2/ 6 (33.3)	18.9 (0.9, 18.9)				
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/ 32 (31.3)	NE (6.7, NE)	0.002	8.36	(1.78, 39.23)
	Europe	21/ 86 (24.4)	NE (NE, NE)	0.012	2.87	(1.22, 6.77)	
	Latin America	4/ 14 (28.6)	NE (6.2, NE)	0.157	4.42	(0.48, 41.05)	
	North America	5/ 19 (26.3)	25.7 (7.1, NE)	0.806	0.84	(0.22, 3.30)	
	Other	6/ 18 (33.3)	NE (0.8, NE)	0.975	0.97	(0.18, 5.40)	
Prior inhibitor	CDK4/6 No prior use	Placebo qd + Fulv	16/160 (10.0)	NE (NE, NE)			
	Prior use No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	44/160 (27.5)	NE (NE, NE)	<0.001	2.84	(1.60, 5.04)
Lung and/or Liver metastases	Prior use Absent	Placebo qd + Fulv	2/ 9 (22.2) 10/ 86 (11.6)	NE (0.4, NE) NE (NE, NE)	0.570	2.01	(0.17, 23.38)
	Present Absent	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 85 (8.2) 28/ 85 (32.9)	NE (NE, NE) NE (18.1, NE)	0.003	2.89	(1.40, 5.96)
Visceral disease	Present No	Placebo qd + Fulv	18/ 84 (21.4) 9/ 72 (12.5)	NE (NE, NE) NE (NE, NE)	0.023	2.65	(1.11, 6.36)
	Yes No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 99 (8.1) 23/ 76 (30.3)	NE (NE, NE) NE (18.1, NE)	0.020	2.44	(1.13, 5.30)
	Yes		23/ 93 (24.7)	NE (23.3, NE)	0.001	3.48	(1.54, 7.86)

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

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/8 23AUG20:08:13

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Rash maculo-papular

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + 0/ 88 (0.0)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	>= 65 Years	1/ 83 (1.2)	NE (NE, NE)			
	< 65 Years	Alpelisib 13/ 95 (13.7)	NE (NE, NE)	<0.001	7.81E7	(0.00, NE)
		300mg qd + Fulv				
Age Group 2	>= 65 Years	12/ 74 (16.2)	NE (NE, NE)	<0.001	14.89	(1.93, 114.86)
	< 75 Years	Placebo qd + 1/145 (0.7)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	>= 75 Years	0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)			
	< 75 Years	Alpelisib 22/149 (14.8)	NE (NE, NE)	<0.001	23.06	(3.11, 171.15)
		300mg qd + Fulv				
Bone lesions only	>= 75 Years	3/ 20 (15.0)	NE (NE, NE)	0.048	1.15E8	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + 1/136 (0.7)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	Yes	0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 14/127 (11.0)	NE (NE, NE)	<0.001	16.23	(2.13, 123.57)
		300mg qd + Fulv				
ECOG performance status	Yes	11/ 42 (26.2)	NE (NE, NE)	0.001	7.57E7	(0.00, NE)
	0	Placebo qd + 1/113 (0.9)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	1	0/ 57 (0.0)	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib 17/112 (15.2)	NE (NE, NE)	<0.001	21.84	(2.87, 166.10)
		300mg qd + Fulv				
	1	8/ 56 (14.3)	NE (NE, NE)	0.002	9.64E7	(0.00, NE)

PT: Rash maculo-papular

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	0/ 70 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	1/ 45 (2.2)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	13/ 68 (19.1)	NE (NE, NE)	<0.001	8.86E7	(0.00, NE)
	First Line Endocrine Sensitive	3/ 20 (15.0)	NE (NE, NE)	0.084	8.14E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	2/ 24 (8.3)	NE (NE, NE)	0.183	1.96E8	(0.00, NE)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	6/ 41 (14.6)	NE (NE, NE)	0.028	7.81	(0.91, 66.75)
Endocrine status	Primary resistant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant	1/127 (0.8)	NE (NE, NE)			

PT: Rash maculo-papular

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
	Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 23 (17.4)	NE (NE, NE)	0.151	8.43E7	(0.00, NE)
	Secondary resistant		18/119 (15.1)	NE (NE, NE)	<0.001	20.03	(2.67, 150.13)
	Sensitive		3/ 20 (15.0)	NE (NE, NE)	0.084	8.14E7	(0.00, NE)
Estr. & Porgest. receptor status	Both positive	Placebo qd + Fulv	1/131 (0.8)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative		0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/118 (10.2)	NE (NE, NE)	<0.001	15.06	(1.94, 116.92)
	Positive Negative		11/ 46 (23.9)	NE (NE, NE)	<0.001	8.39E7	(0.00, NE)
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant		0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use		1/ 65 (1.5)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/ 78 (19.2)	NE (NE, NE)	<0.001	1.06E8	(0.00, NE)
	Neoadjuvant		4/ 24 (16.7)	NE (NE, NE)	0.055	7.42E7	(0.00, NE)
	No Prior Use		6/ 67 (9.0)	NE (NE, NE)	0.077	5.49	(0.66, 45.76)
Line of adv. anti- cancer treatment	First Line	Placebo qd + Fulv	0/ 89 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line		1/ 81 (1.2)	NE (NE, NE)			
	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/ 88 (18.2)	NE (NE, NE)	<0.001	8.76E7	(0.00, NE)
	Second Line		9/ 79 (11.4)	NE (NE, NE)	0.004	11.07	(1.40, 87.73)
Presence of liver metastases	No	Placebo qd + Fulv	1/118 (0.8)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)			

PT: Rash maculo-papular

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	21/120 (17.5)	NE (NE, NE)	<0.001	23.25	(3.12, 173.04)
	Yes		4/ 49 (8.2)	NE (NE, NE)	0.037	8.76E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	1/103 (1.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	18/112 (16.1)	NE (NE, NE)	<0.001	17.96	(2.40, 134.55)
	Yes		7/ 57 (12.3)	NE (NE, NE)	0.002	4.99E7	(0.00, NE)
	< 3	Placebo qd + Fulv	0/112 (0.0)	NE (NE, NE)			
	>= 3		1/ 59 (1.7)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	18/121 (14.9)	NE (NE, NE)	<0.001	2.91E7	(0.00, NE)
	>= 3		7/ 48 (14.6)	NE (NE, NE)	0.006	10.79	(1.31, 88.92)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Exon 9		1/ 77 (1.3)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/ 92 (17.4)	NE (NE, NE)	<0.001	1.01E8	(0.00, NE)
	Exon 9		8/ 68 (11.8)	NE (NE, NE)	0.006	10.55	(1.32, 84.41)
	E542K	Placebo qd + Fulv	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E545X		1/ 43 (2.3)	NE (NE, NE)			
	H1047X		0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 20 (15.0)	NE (NE, NE)	0.025	1.54E8	(0.00, NE)
E545X		4/ 45 (8.9)	NE (NE, NE)	0.164	4.19	(0.47, 37.52)	
H1047X		16/ 92 (17.4)	NE (NE, NE)	<0.001	1.01E8	(0.00, NE)	

PT: Rash maculo-papular

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + 0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Positive	Fulv	1/131 (0.8)	NE (NE, NE)			
Prior Tamoxifen Use	Negative	Alpelisib 300mg qd + Fulv	11/ 46 (23.9)	NE (NE, NE)	<0.001	8.39E7	(0.00, NE)
	Positive	Placebo qd + Fulv	12/120 (10.0)	NE (NE, NE)	<0.001	14.91	(1.92, 115.83)
	No	Placebo qd + Fulv	1/110 (0.9)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 61 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	20.02	(2.68, 149.65)
PTEN loss of expression	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	19/109 (17.4)	NE (NE, NE)	<0.001	20.02	(2.68, 149.65)
	Yes	Placebo qd + Fulv	6/ 60 (10.0)	NE (NE, NE)	0.014	8.29E7	(0.00, NE)
Race Group 1	No	Placebo qd + Fulv	1/156 (0.6)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	25.48	(3.44, 188.49)
	Asian	Placebo qd + Fulv	1/ 6 (16.7)	NE (0.4, NE)			
	Other White Asian	Placebo qd + Fulv	1/ 40 (2.5)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other White Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/108 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other White Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 34 (26.5)	NE (NE, NE)	0.002	13.07	(1.64, 103.97)
	Other White Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)	0.403	5.9E7	(0.00, NE)
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	15/117 (12.8)	NE (NE, NE)	<0.001	7.92E7	(0.00, NE)
	Other White Europe	Placebo qd + Fulv	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)			
	Other White Europe	Placebo qd + Fulv	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			

PT: Rash maculo-papular

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Latin America	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)					
North America	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)					
Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)					
Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 32 (28.1)	NE (NE, NE)	0.002	13.13	(1.65, 104.42)	
Europe	8/ 86 (9.3)	NE (NE, NE)		0.004	3.11E7	(0.00, NE)	
Latin America	1/ 14 (7.1)	NE (NE, NE)		0.403	5.9E7	(0.00, NE)	
North America	6/ 19 (31.6)	NE (0.4, NE)		0.002	1.5E8	(0.00, NE)	
Other	1/ 18 (5.6)	NE (NE, NE)		0.480	4.71E7	(0.00, NE)	
Prior inhibitor	CDK4/6 No prior use	Placebo qd + Fulv	1/160 (0.6)	NE (NE, NE)			
	Prior use	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)				
	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	22/160 (13.8)	NE (NE, NE)	<0.001	23.86	(3.22, 177.06)
	Prior use	3/ 9 (33.3)	NE (0.4, NE)	0.043	1.15E8	(0.00, NE)	
Lung and/or Liver metastases	Absent	Placebo qd + Fulv	1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE)			
	Present	0/ 85 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Absent	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/ 85 (17.6)	NE (NE, NE)	<0.001	16.60	(2.19, 125.66)
	Present	10/ 84 (11.9)	NE (NE, NE)	<0.001	3.39E7	(0.00, NE)	
Visceral disease	No	Placebo qd + Fulv	1/ 72 (1.4)	NE (NE, NE)			
	Yes	0/ 99 (0.0)	NE (NE, NE)				
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/ 76 (19.7)	NE (NE, NE)	<0.001	14.82	(1.95, 112.82)
	Yes	10/ 93 (10.8)	NE (NE, NE)	<0.001	3.49E7	(0.00, NE)	

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

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/8 23AUG20:08:13

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Pruritus

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + 5/ 88 (5.7)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Fulv 2/ 83 (2.4)	NE (NE, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 14/ 95 (14.7)	NE (NE, NE)	0.123	2.21	(0.79, 6.23)
	>= 65 Years	300mg qd + Fulv 14/ 74 (18.9)	NE (NE, NE)	<0.001	9.32	(2.10, 41.38)
	< 75 Years	Placebo qd + 7/145 (4.8)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years	Fulv 0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 25/149 (16.8)	NE (NE, NE)	0.003	3.33	(1.43, 7.73)
	>= 75 Years	300mg qd + Fulv 3/ 20 (15.0)	NE (4.5, NE)	0.035	1.33E8	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + 5/136 (3.7)	NE (NE, NE)			
ECOG performance status	Yes	Fulv 2/ 35 (5.7)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 23/127 (18.1)	NE (NE, NE)	<0.001	4.96	(1.87, 13.12)
	0	300mg qd + Fulv 5/ 42 (11.9)	NE (NE, NE)	0.332	2.21	(0.43, 11.38)
	1	Placebo qd + 5/113 (4.4)	NE (NE, NE)			
0	1	Fulv 2/ 57 (3.5)	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib 18/112 (16.1)	NE (NE, NE)	0.004	4.01	(1.45, 11.05)
	1	300mg qd + Fulv 10/ 56 (17.9)	NE (NE, NE)	0.018	5.21	(1.14, 23.89)

PT: Pruritus

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	2/ 70 (2.9)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	2/ 19 (10.5)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	1/ 23 (4.3)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	2/ 45 (4.4)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	7/ 68 (10.3)	NE (NE, NE)	0.079	3.72	(0.77, 17.98)
	First Line Endocrine Sensitive	3/ 20 (15.0)	NE (NE, NE)	0.681	1.45	(0.24, 8.71)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	7/ 24 (29.2)	NE (7.2, NE)	0.034	7.15	(0.87, 59.09)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	9/ 41 (22.0)	NE (18.6, NE)	0.060	4.01	(0.84, 19.10)
Endocrine status	Primary resistant	2/ 22 (9.1)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant	3/127 (2.4)	NE (NE, NE)			

PT: Pruritus

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Estr. & Porgest. receptor status	Sensitive	2/ 19 (10.5)	NE (NE, NE)				
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 23 (13.0)	NE (18.6, NE)	0.921	1.11	(0.15, 8.16)
	Secondary resistant	19/119 (16.0)	NE (NE, NE)	<0.001	6.54	(1.93, 22.12)	
	Sensitive	3/ 20 (15.0)	NE (NE, NE)	0.681	1.45	(0.24, 8.71)	
Prior chemotherapy use	Both positive	Placebo qd + Fulv	6/131 (4.6)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative	1/ 38 (2.6)	NE (12.8, NE)				
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	22/118 (18.6)	NE (NE, NE)	<0.001	4.26	(1.71, 10.63)
	Positive Negative	6/ 46 (13.0)	NE (NE, NE)	0.148	4.27	(0.50, 36.61)	
Line of adv. anti-cancer treatment	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	3/ 83 (3.6)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)				
	No Prior Use	4/ 65 (6.2)	NE (NE, NE)				
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 78 (11.5)	NE (NE, NE)	0.063	3.25	(0.87, 12.08)
Presence of liver metastases	Neoadjuvant	4/ 24 (16.7)	NE (21.6, NE)	0.081	6.64E7	(0.00, NE)	
	No Prior Use	15/ 67 (22.4)	NE (18.6, NE)	0.010	3.91	(1.28, 11.90)	
	First Line	Placebo qd + Fulv	4/ 89 (4.5)	NE (NE, NE)			
	Second Line	3/ 81 (3.7)	NE (NE, NE)				
Presence of liver metastases	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/ 88 (11.4)	NE (NE, NE)	0.110	2.50	(0.78, 7.97)
	Second Line	18/ 79 (22.8)	NE (18.9, NE)	0.001	6.09	(1.78, 20.85)	
	No	Placebo qd + Fulv	7/118 (5.9)	NE (NE, NE)			
Yes	0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)					

PT: Pruritus

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	22/120 (18.3)	NE (NE, NE)	0.006	3.13	(1.33, 7.36)
	Yes		6/ 49 (12.2)	NE (21.6, NE)	0.014	8.12E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	4/103 (3.9)	NE (NE, NE)			
	Yes		3/ 68 (4.4)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	22/112 (19.6)	NE (NE, NE)	0.001	4.97	(1.71, 14.50)
	Yes		6/ 57 (10.5)	NE (NE, NE)	0.240	2.25	(0.56, 8.99)
	< 3	Placebo qd + Fulv	6/112 (5.4)	NE (NE, NE)			
	>= 3		1/ 59 (1.7)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	21/121 (17.4)	NE (NE, NE)	0.008	3.20	(1.28, 7.97)
	>= 3		7/ 48 (14.6)	NE (12.9, NE)	0.015	8.64	(1.06, 70.42)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	2/ 80 (2.5)	NE (NE, NE)			
	Exon 9		4/ 77 (5.2)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	19/ 92 (20.7)	NE (NE, NE)	0.001	7.81	(1.81, 33.67)
	Exon 9		7/ 68 (10.3)	NE (NE, NE)	0.441	1.64	(0.46, 5.83)
	E542K	Placebo qd + Fulv	1/ 29 (3.4)	NE (NE, NE)			
	E545X		1/ 43 (2.3)	NE (NE, NE)			
	H1047X		2/ 80 (2.5)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 20 (15.0)	NE (NE, NE)	0.285	3.43	(0.31, 37.95)
E545X		4/ 45 (8.9)	NE (NE, NE)	0.274	3.21	(0.35, 29.05)	
H1047X		19/ 92 (20.7)	NE (NE, NE)	0.001	7.81	(1.81, 33.67)	

PT: Pruritus

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	1/ 38 (2.6)	NE (12.8, NE)				
	Positive	6/131 (4.6)	NE (NE, NE)				
Prior Tamoxifen Use	No	6/ 46 (13.0)	NE (NE, NE)		0.148	4.27	(0.50, 36.61)
	Yes	22/120 (18.3)	NE (NE, NE)		<0.001	4.20	(1.68, 10.48)
PTEN loss of expression	No	6/110 (5.5)	NE (NE, NE)				
	Yes	1/ 61 (1.6)	NE (NE, NE)				
Race Group 1	Asian	15/109 (13.8)	NE (NE, NE)		0.0501	2.50	(0.97, 6.47)
	Other White	13/ 60 (21.7)	NE (NE, NE)		<0.001	14.39	(1.84, 112.44)
Region 1	Asia	7/156 (4.5)	NE (NE, NE)				
	Europe	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)				
Race Group 1	Asian	28/163 (17.2)	NE (NE, NE)		<0.001	3.88	(1.69, 8.92)
	Other White	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
Region 1	Asia	1/ 40 (2.5)	NE (NE, NE)				
	Europe	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)				
Race Group 1	Asian	6/108 (5.6)	NE (NE, NE)				
	Other White	9/ 34 (26.5)	NE (18.9, NE)		0.003	11.78	(1.48, 93.59)
Region 1	Asia	1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)		0.190	1.59E8	(0.00, NE)
	Europe	18/117 (15.4)	NE (NE, NE)		0.044	2.53	(0.99, 6.42)
Race Group 1	Asian	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)				
	Other White	3/ 86 (3.5)	NE (NE, NE)				

PT: Pruritus

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Log-rank test [a]		Cox model [a]	
				Time CI	p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Prior inhibitor	Latin America	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)				
	North America	2/ 24 (8.3)	NE (NE, NE)				
	Other	1/ 6 (16.7)	NE (1.2, NE)				
	Asia	7/ 32 (21.9)	NE (18.9, NE)	0.010	9.59	(1.17, 78.56)	
	Europe	14/ 86 (16.3)	NE (NE, NE)	0.010	4.51	(1.29, 15.71)	
	Latin America	1/ 14 (7.1)	NE (NE, NE)	0.403	5.9E7	(0.00, NE)	
	North America	4/ 19 (21.1)	NE (18.6, NE)	0.762	1.33	(0.21, 8.23)	
	Other	2/ 18 (11.1)	NE (7.2, NE)	0.626	0.55	(0.05, 6.45)	
	No prior use	5/160 (3.1)	NE (NE, NE)				
	Prior use	2/ 11 (18.2)	NE (1.2, NE)				
Lung and/or Liver metastases	No prior use	26/160 (16.3)	NE (NE, NE)	<0.001	5.33	(2.05, 13.89)	
	Prior use	2/ 9 (22.2)	18.6 (2.0, 18.6)	0.554	0.49	(0.04, 5.46)	
	Absent	5/ 86 (5.8)	NE (NE, NE)				
	Present	2/ 85 (2.4)	NE (NE, NE)				
	Absent	17/ 85 (20.0)	NE (NE, NE)	0.008	3.54	(1.30, 9.59)	
	Present	11/ 84 (13.1)	NE (NE, NE)	0.022	4.96	(1.09, 22.64)	
Visceral disease	No	4/ 72 (5.6)	NE (NE, NE)				
	Yes	3/ 99 (3.0)	NE (NE, NE)				
	No	17/ 76 (22.4)	NE (NE, NE)	0.006	4.13	(1.38, 12.38)	
	Yes	11/ 93 (11.8)	NE (NE, NE)	0.026	3.86	(1.07, 13.91)	

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

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/8 23AUG20:08:13

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Erythema

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + 2/ 88 (2.3)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Fulv 0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 7/ 95 (7.4)	NE (NE, NE)	0.212	2.67	(0.54, 13.27)
	>= 65 Years	300mg qd + Fulv 4/ 74 (5.4)	NE (NE, NE)	0.025	1.04E8	(0.00, NE)
	< 75 Years	Placebo qd + 2/145 (1.4)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years	Fulv 0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 11/149 (7.4)	NE (NE, NE)	0.028	4.69	(1.03, 21.43)
	>= 75 Years	300mg qd + Fulv 0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Placebo qd + 2/136 (1.5)	NE (NE, NE)			
ECOG performance status	Yes	Fulv 0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 6/127 (4.7)	NE (NE, NE)	0.256	2.51	(0.49, 12.94)
	0	300mg qd + Fulv 5/ 42 (11.9)	NE (NE, NE)	0.032	2.73E7	(0.00, NE)
	1	Placebo qd + 2/113 (1.8)	NE (NE, NE)			
0	1	Fulv 0/ 57 (0.0)	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib 7/112 (6.3)	NE (NE, NE)	0.182	2.83	(0.57, 14.05)
	1	300mg qd + Fulv 4/ 56 (7.1)	NE (NE, NE)	0.066	7.07E7	(0.00, NE)

PT: Erythema

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + Fulv	1/ 70 (1.4)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive		0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metast atic treatment)		1/ 23 (4.3)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)		0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 68 (5.9)	NE (NE, NE)	0.172	4.10	(0.46, 36.83)
	First Line Endocrine Sensitive		2/ 20 (10.0)	NE (18.2, NE)	0.131	9.25E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metast atic treatment)		0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)	0.317	0.00	(0.00, NE)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)		3/ 41 (7.3)	NE (31.8, NE)	0.141	8.74E7	(0.00, NE)
Endocrine status	Primary resistant	Placebo qd + Fulv	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant		2/127 (1.6)	NE (NE, NE)			

PT: Erythema

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Estr. & Porgest. receptor status	Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Primary resistant	Alpelisib 3/ 23 (13.0)	31.8 (NE, NE)	0.241	7.32E7	(0.00, NE)
	Secondary resistant	300mg qd + Fulv 6/119 (5.0)	NE (NE, NE)	0.130	3.21	(0.65, 15.93)
	Sensitive	2/ 20 (10.0)	NE (18.2, NE)	0.131	9.25E7	(0.00, NE)
Prior chemotherapy use	Both positive	Placebo qd + 2/131 (1.5)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Both positive	Alpelisib 8/118 (6.8)	NE (NE, NE)	0.071	3.85	(0.80, 18.53)
	Positive Negative	3/ 46 (6.5)	NE (NE, NE)	0.188	5.45E7	(0.00, NE)
Line of adv. anti-cancer treatment	Adjuvant	Placebo qd + 2/ 83 (2.4)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use	0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 3/ 78 (3.8)	NE (NE, NE)	0.719	1.39	(0.23, 8.34)
Presence of liver metastases	Neoadjuvant	4/ 24 (16.7)	NE (NE, NE)	0.072	6.7E7	(0.00, NE)
	No Prior Use	4/ 67 (6.0)	31.8 (31.8, NE)	0.088	2.87E7	(0.00, NE)
	First Line	Placebo qd + 1/ 89 (1.1)	NE (NE, NE)			
	Second Line	Alpelisib 6/ 88 (6.8)	NE (NE, NE)	0.054	6.16	(0.74, 51.28)
Presence of liver metastases	First Line	300mg qd + Fulv 1/ 81 (1.2)	NE (NE, NE)			
	Second Line	4/ 79 (5.1)	NE (31.8, NE)	0.286	3.21	(0.33, 30.86)
Presence of liver metastases	No	Placebo qd + 0/118 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes	Fulv 2/ 53 (3.8)	NE (NE, NE)			

PT: Erythema

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/120 (8.3)	NE (NE, NE)	0.003	2.97E7	(0.00, NE)
	Yes		1/ 49 (2.0)	NE (NE, NE)	0.529	0.47	(0.04, 5.23)
	No	Placebo qd + Fulv	2/103 (1.9)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)	0.080	3.64	(0.77, 17.14)
No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/112 (8.0)	NE (NE, NE)				
Number of metastatic sites	< 3	Placebo qd + Fulv	2/112 (1.8)	NE (NE, NE)	0.134	3.35E7	(0.00, NE)
	>= 3		0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)			
	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/121 (8.3)	NE (NE, NE)	0.045	4.22	(0.91, 19.54)
PIK4CA Mutation by location	>= 3	Placebo qd + Fulv	1/ 48 (2.1)	NE (NE, NE)	0.285	9.26E7	(0.00, NE)
	Exon 20		2/ 80 (2.5)	NE (NE, NE)			
	Exon 9	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 77 (0.0)	NE (NE, NE)	0.154	2.98	(0.62, 14.35)
Exon 20		8/ 92 (8.7)	NE (NE, NE)				
PIK3CA Mutation	Exon 9	Placebo qd + Fulv	3/ 68 (4.4)	NE (NE, NE)	0.063	3.45E7	(0.00, NE)
	E542K		0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E545X		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)	0.092	7.66E7	(0.00, NE)
	H1047X		2/ 80 (2.5)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E545X		3/ 45 (6.7)	NE (NE, NE)			
H1047X		8/ 92 (8.7)	NE (NE, NE)	0.154	2.98	(0.62, 14.35)	

PT: Erythema

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + 0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Positive	Fulv	NE (NE, NE)			
Prior Tamoxifen Use	Negative	Alpelisib 300mg qd + Fulv	NE (NE, NE)	0.188	5.45E7	(0.00, NE)
	Positive	Placebo qd + 8/120 (6.7)	NE (NE, NE)	0.076	3.76	(0.78, 18.11)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + 1/110 (0.9)	NE (NE, NE)			
	Yes	Fulv	NE (NE, NE)			
Race Group 1	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	NE (NE, NE)	0.031	7.19	(0.88, 58.59)
	Yes	Placebo qd + 4/ 60 (6.7)	NE (NE, NE)	0.331	2.93	(0.30, 28.45)
Region 1	No	Placebo qd + 2/156 (1.3)	NE (NE, NE)			
	Yes	Fulv	NE (NE, NE)			
Other White Asian	Other White Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	NE (NE, NE)	0.022	1.11E8	(0.00, NE)
	Other White Asia	Placebo qd + 1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.736	1.60	(0.10, 25.68)
Other White Europe	Other White Asia	Placebo qd + 6/117 (5.1)	NE (NE, NE)	0.126	4.60	(0.54, 39.36)
	Other White Europe	Placebo qd + 0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
		Fulv	NE (NE, NE)			
		1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE)			

PT: Erythema

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Latin America	1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)					
North America	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)					
Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)					
Asia	3/ 32 (9.4)	NE (NE, NE)		0.041	1.2E8	(0.00, NE)	
	Alpelisib 300mg qd + Fulv						
Europe	6/ 86 (7.0)	NE (NE, NE)		0.065	5.81	(0.70, 48.34)	
Latin America	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)		0.505	0.00	(0.00, NE)	
North America	2/ 19 (10.5)	31.8 (18.2, NE)		0.564	3.85E7	(0.00, NE)	
Other	0/ 18 (0.0)	NE (NE, NE)					
Prior inhibitor	CDK4/6 No prior use	Placebo qd + Fulv	2/160 (1.3)	NE (NE, NE)			
	Prior use		0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/160 (6.3)	NE (NE, NE)	0.021	4.99	(1.09, 22.80)
	Prior use		1/ 9 (11.1)	31.8 (NE, NE)			
Lung and/or Liver metastases	Absent	Placebo qd + Fulv	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Present		2/ 85 (2.4)	NE (NE, NE)			
	Absent	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 85 (8.2)	NE (NE, NE)	0.007	3.03E7	(0.00, NE)
	Present		4/ 84 (4.8)	NE (31.8, NE)	0.684	1.45	(0.24, 8.67)
Visceral disease	No	Placebo qd + Fulv	0/ 72 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		2/ 99 (2.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 76 (10.5)	NE (NE, NE)	0.010	2.84E7	(0.00, NE)
	Yes		3/ 93 (3.2)	NE (NE, NE)	0.684	1.45	(0.24, 8.67)

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

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/8 23AUG20:08:13

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Stomatitis

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + 5/ 88 (5.7)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Fulv 5/ 83 (6.0)	NE (NE, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 21/ 95 (22.1)	NE (NE, NE)	0.002	4.23	(1.59, 11.25)
	>= 65 Years	300mg qd + Fulv 25/ 74 (33.8)	NE (30.2, NE)	<0.001	6.24	(2.37, 16.41)
	< 75 Years	Placebo qd + 8/145 (5.5)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years	Fulv 2/ 26 (7.7)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 45/149 (30.2)	NE (NE, NE)	<0.001	6.05	(2.85, 12.86)
	>= 75 Years	300mg qd + Fulv 1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.585	0.52	(0.05, 5.73)
	No	Placebo qd + 9/136 (6.6)	NE (NE, NE)			
ECOG performance status	Yes	Fulv 1/ 35 (2.9)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 36/127 (28.3)	NE (NE, NE)	<0.001	4.64	(2.23, 9.65)
	0	300mg qd + Fulv 10/ 42 (23.8)	NE (NE, NE)	0.007	10.01	(1.28, 78.28)
	1	Placebo qd + 8/113 (7.1)	NE (NE, NE)			
ECOG performance status	0	Fulv 2/ 57 (3.5)	NE (NE, NE)			
	1	Alpelisib 34/112 (30.4)	NE (NE, NE)	<0.001	4.69	(2.17, 10.16)
	1	300mg qd + Fulv 12/ 56 (21.4)	NE (NE, NE)	0.008	6.03	(1.34, 27.17)

PT: Stomatitis

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + Fulv	2/ 70 (2.9)	NE (NE, NE)	--	--	--
	First Line Endocrine Sensitive		3/ 19 (15.8)	NE (12.4, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metast atic treatment)		2/ 23 (8.7)	NE (10.6, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)		3/ 45 (6.7)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	19/ 68 (27.9)	NE (NE, NE)	<0.001	11.14	(2.59, 47.94)
	First Line Endocrine Sensitive		6/ 20 (30.0)	NE (2.7, NE)	0.345	1.94	(0.48, 7.88)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metast atic treatment)		7/ 24 (29.2)	NE (4.4, NE)	0.094	3.59	(0.73, 17.61)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)		11/ 41 (26.8)	NE (NE, NE)	0.009	4.77	(1.32, 17.29)
Endocrine status	Primary resistant	Placebo qd + Fulv	1/ 22 (4.5)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant		6/127 (4.7)	NE (NE, NE)			

PT: Stomatitis

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Estr. & Porgest. receptor status	Sensitive	3/ 19 (15.8)	NE (12.4, NE)				
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 23 (26.1)	NE (NE, NE)	0.043	6.67	(0.80, 55.64)
	Secondary resistant		32/119 (26.9)	NE (NE, NE)	<0.001	6.33	(2.64, 15.19)
	Sensitive	6/ 20 (30.0)	NE (2.7, NE)	0.345	1.94	(0.48, 7.88)	
Prior chemotherapy use	Both positive	Placebo qd + Fulv	6/131 (4.6)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative		4/ 38 (10.5)	NE (12.4, NE)			
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	24/118 (20.3)	NE (NE, NE)	<0.001	4.55	(1.85, 11.18)
	Positive Negative	22/ 46 (47.8)	NE (1.3, NE)	<0.001	5.57	(1.90, 16.35)	
Line of adv. anti-cancer treatment	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	4/ 83 (4.8)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant		0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use		6/ 65 (9.2)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	20/ 78 (25.6)	NE (NE, NE)	<0.001	5.81	(1.98, 17.02)
Presence of liver metastases	Neoadjuvant		7/ 24 (29.2)	NE (30.2, NE)	0.021	7.31E7	(0.00, NE)
	No Prior Use		19/ 67 (28.4)	NE (NE, NE)	0.004	3.62	(1.44, 9.10)
	First Line	Placebo qd + Fulv	5/ 89 (5.6)	NE (NE, NE)			
	Second Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 81 (6.2)	NE (NE, NE)	<0.001	5.42	(2.07, 14.22)
Presence of liver metastases	First Line		25/ 88 (28.4)	NE (NE, NE)			
	Second Line		21/ 79 (26.6)	NE (NE, NE)	<0.001	4.76	(1.79, 12.65)
Presence of liver metastases	No	Placebo qd + Fulv	6/118 (5.1)	NE (NE, NE)			
	Yes		4/ 53 (7.5)	NE (12.4, NE)			

PT: Stomatitis

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	34/120 (28.3)	NE (NE, NE)	<0.001	6.09	(2.55, 14.52)
	Yes		12/ 49 (24.5)	NE (NE, NE)	0.025	3.40	(1.09, 10.59)
	No	Placebo qd + Fulv	3/103 (2.9)	NE (NE, NE)			
	Yes		7/ 68 (10.3)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	31/112 (27.7)	NE (NE, NE)	<0.001	10.68	(3.26, 34.96)
	Yes		15/ 57 (26.3)	NE (30.2, NE)	0.024	2.75	(1.11, 6.82)
	< 3	Placebo qd + Fulv	3/112 (2.7)	NE (NE, NE)			
	>= 3		7/ 59 (11.9)	NE (12.4, NE)			
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	30/121 (24.8)	NE (NE, NE)	<0.001	9.97	(3.04, 32.77)
	>= 3		16/ 48 (33.3)	NE (7.9, NE)	0.010	3.06	(1.25, 7.48)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	4/ 80 (5.0)	NE (NE, NE)			
	Exon 9		6/ 77 (7.8)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	28/ 92 (30.4)	NE (NE, NE)	<0.001	6.91	(2.41, 19.80)
	Exon 9		16/ 68 (23.5)	NE (NE, NE)	0.016	3.05	(1.18, 7.88)
	E542K	Placebo qd + Fulv	2/ 29 (6.9)	NE (NE, NE)			
	E545X		3/ 43 (7.0)	NE (NE, NE)			
	H1047X		4/ 80 (5.0)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 20 (25.0)	NE (7.4, NE)	0.152	3.24	(0.59, 17.76)
E545X		10/ 45 (22.2)	NE (NE, NE)	0.0498	3.38	(0.93, 12.29)	
H1047X		28/ 92 (30.4)	NE (NE, NE)	<0.001	6.91	(2.41, 19.80)	

PT: Stomatitis

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	4/ 38 (10.5)	NE (12.4, NE)				
	Positive	6/131 (4.6)	NE (NE, NE)				
Prior Tamoxifen Use	Negative	22/ 46 (47.8)	NE (1.3, NE)		<0.001	5.57	(1.90, 16.35)
	Positive	24/120 (20.0)	NE (NE, NE)		<0.001	4.45	(1.81, 10.92)
	No	7/110 (6.4)	NE (NE, NE)				
	Yes	3/ 61 (4.9)	NE (NE, NE)				
PTEN loss of expression	No	31/109 (28.4)	NE (NE, NE)		<0.001	5.28	(2.32, 12.04)
	Yes	15/ 60 (25.0)	NE (NE, NE)		0.005	5.03	(1.43, 17.68)
	No	10/156 (6.4)	NE (NE, NE)				
	Yes	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)				
Race Group 1	No	45/163 (27.6)	NE (NE, NE)		<0.001	4.70	(2.36, 9.34)
	Yes	1/ 6 (16.7)	NE (0.5, NE)		0.221	1.3E8	(0.00, NE)
	Asian	7/ 40 (17.5)	NE (NE, NE)				
	Other White Asian	1/ 20 (5.0)	NE (12.4, NE)				
Region 1	Other White Asian	2/108 (1.9)	NE (NE, NE)				
	Other White Asia	14/ 34 (41.2)	30.2 (1.0, NE)		0.015	3.14	(1.19, 8.28)
	Other White Asia	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)		0.386	0.00	(0.00, NE)
	Other White Europe	32/117 (27.4)	NE (NE, NE)		<0.001	16.37	(3.92, 68.37)
	Asia	7/ 38 (18.4)	NE (NE, NE)				
	Europe	3/ 86 (3.5)	NE (NE, NE)				

PT: Stomatitis

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	Latin America	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)				
	North America	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/ 32 (40.6)	30.2 (1.0, NE)	0.028	2.88	(1.08, 7.71)
	Europe		21/ 86 (24.4)	NE (NE, NE)	<0.001	7.33	(2.18, 24.60)
	Latin America		3/ 14 (21.4)	NE (0.8, NE)	0.125	6.46E7	(0.00, NE)
	North America		4/ 19 (21.1)	NE (4.4, NE)	0.035	1.34E8	(0.00, NE)
	Other		5/ 18 (27.8)	NE (1.4, NE)	0.173	4.38E7	(0.00, NE)
Prior inhibitor	CDK4/6 No prior use	Placebo qd + Fulv	9/160 (5.6)	NE (NE, NE)			
	Prior use No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	44/160 (27.5)	NE (NE, NE)	<0.001	5.40	(2.63, 11.08)
Lung and/or Liver metastases	Prior use Absent	Placebo qd + Fulv	2/ 9 (22.2) 3/ 86 (3.5)	NE (1.4, NE) NE (NE, NE)	0.608	1.88	(0.16, 21.59)
	Present Absent	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 85 (8.2) 25/ 85 (29.4)	NE (NE, NE) NE (NE, NE)	<0.001	9.29	(2.80, 30.79)
Visceral disease	Present No	Placebo qd + Fulv	21/ 84 (25.0) 2/ 72 (2.8)	NE (30.2, NE) NE (NE, NE)	0.005	3.23	(1.37, 7.64)
	Yes No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 99 (8.1) 21/ 76 (27.6)	NE (NE, NE) NE (NE, NE)	<0.001	10.94	(2.56, 46.72)
	Yes		25/ 93 (26.9)	NE (30.2, NE)	0.001	3.50	(1.56, 7.85)

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

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/8 23AUG20:08:13

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Weight decreased

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age Group 1	< 65 Years	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	NE (NE, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	NE (31.3, NE)	<0.001	10.15	(2.38, 43.32)
	>= 65 Years	NE (8.3, NE)	<0.001	1.11E8	(0.00, NE)
	< 75 Years	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	< 75 Years	NE (33.1, NE)	<0.001	22.03	(5.33, 91.10)
	>= 75 Years	NE (4.7, NE)	0.010	1.14E8	(0.00, NE)
	No	NE (NE, NE)			
	Yes	NE (NE, NE)			
ECOG performance status	No	NE (NE, NE)	<0.001	22.97	(5.52, 95.53)
	Yes	NE (31.3, NE)	0.008	6.17E7	(0.00, NE)
	0	NE (NE, NE)			
	1	NE (21.4, NE)			
0	0	NE (33.1, NE)	<0.001	3.1E7	(0.00, NE)
	1	NE (4.5, NE)	<0.001	11.71	(2.73, 50.14)

PT: Weight decreased

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	2/ 70 (2.9)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	18/ 68 (26.5)	33.1 (31.3, NE)	<0.001	9.13	(2.11, 39.56)
	First Line Endocrine Sensitive	5/ 20 (25.0)	NE (8.3, NE)	0.021	8.84E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	5/ 24 (20.8)	NE (NE, NE)	0.019	9.35E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	18/ 41 (43.9)	8.3 (4.4, NE)	<0.001	1.19E8	(0.00, NE)
Endocrine status	Primary resistant	2/ 22 (9.1)	NE (5.0, NE)			
	Secondary resistant	0/127 (0.0)	NE (NE, NE)			

PT: Weight decreased

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Log-rank test [a]		Cox model [a]		
			Time CI)	p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Estr. & Porgest. receptor status	Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 23 (21.7)	NE (4.1, NE)	0.152	4.45	(0.49, 40.45)
	Secondary resistant		35/119 (29.4)	NE (31.3, NE)	<0.001	9.22E7	(0.00, NE)
Estr. & Porgest. receptor status	Sensitive	5/ 20 (25.0)	NE (8.3, NE)	0.021	8.84E7	(0.00, NE)	
	Both positive	Placebo qd + Fulv	2/131 (1.5)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative		0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
Prior chemotherapy use	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	29/118 (24.6)	NE (NE, NE)	<0.001	16.71	(3.99, 70.08)
	Positive Negative		17/ 46 (37.0)	33.1 (5.6, NE)	<0.001	7.29E7	(0.00, NE)
	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
Line of adv. anti-cancer treatment	Neoadjuvant No Prior Use		2/ 65 (3.1)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	19/ 78 (24.4)	NE (31.3, NE)	<0.001	9.37E7	(0.00, NE)
	Neoadjuvant No Prior Use		7/ 24 (29.2)	NE (9.2, NE)	0.036	6.43E7	(0.00, NE)
Line of adv. anti-cancer treatment	First Line	Placebo qd + Fulv	21/ 67 (31.3)	NE (7.4, NE)	<0.001	26.37	(3.52, 197.44)
	Second Line		0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	23/ 88 (26.1)	NE (31.3, NE)	<0.001	11.98	(2.82, 50.88)
Presence of liver metastases	Second Line		23/ 79 (29.1)	NE (NE, NE)	<0.001	9.24E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	2/118 (1.7)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)			

PT: Weight decreased

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	34/120 (28.3)	NE (33.1, NE)	<0.001	17.87	(4.29, 74.43)
	Yes		13/ 49 (26.5)	NE (8.3, NE)	<0.001	8.84E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	0/103 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		2/ 68 (2.9)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	28/112 (25.0)	NE (33.1, NE)	<0.001	2.72E7	(0.00, NE)
	Yes		19/ 57 (33.3)	NE (8.3, NE)	<0.001	13.13	(3.06, 56.42)
	< 3	Placebo qd + Fulv	2/112 (1.8)	NE (NE, NE)			
	>= 3		0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	31/121 (25.6)	NE (33.1, NE)	<0.001	15.43	(3.69, 64.53)
	>= 3		16/ 48 (33.3)	8.3 (7.4, NE)	<0.001	1.14E8	(0.00, NE)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	1/ 80 (1.3)	NE (NE, NE)			
	Exon 9		0/ 77 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	25/ 92 (27.2)	NE (31.3, NE)	<0.001	22.46	(3.04, 165.87)
	Exon 9		19/ 68 (27.9)	33.1 (11.1, NE)	<0.001	1.08E8	(0.00, NE)
	E542K	Placebo qd + Fulv	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E545X		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)			
	H1047X		1/ 80 (1.3)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 20 (20.0)	33.1 (11.1, 33.1)	0.037	3.45E8	(0.00, NE)
E545X		15/ 45 (33.3)	NE (8.3, NE)	<0.001	9.89E7	(0.00, NE)	
H1047X		25/ 92 (27.2)	NE (31.3, NE)	<0.001	22.46	(3.04, 165.87)	

PT: Weight decreased

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + 0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Positive	Fulv					
Prior Tamoxifen Use	Negative	Alpelisib 300mg qd + Fulv 17/ 46 (37.0)	33.1 (5.6, NE)		<0.001	7.29E7	(0.00, NE)
	Positive	Placebo qd + 30/120 (25.0)	NE (NE, NE)		<0.001	17.04	(4.07, 71.33)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + 2/110 (1.8)	NE (NE, NE)				
	Yes	Fulv					
Race Group 1	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv 32/109 (29.4)	NE (31.3, NE)		<0.001	17.79	(4.25, 74.49)
	Yes	Placebo qd + 15/ 60 (25.0)	NE (33.1, NE)		<0.001	9.05E7	(0.00, NE)
Region 1	No	Placebo qd + 2/156 (1.3)	NE (NE, NE)				
	Yes	Fulv					
Other White Asian	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv 1/ 6 (16.7)	NE (0.6, NE)		0.005	215E12	(0.00, NE)
	Other White Asian	Placebo qd + 0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)				
Other White Asia	Other White Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv 9/ 34 (26.5)	NE (5.6, NE)		<0.001	1.05E8	(0.00, NE)
	Other White Asia	Placebo qd + 6/ 17 (35.3)	NE (1.0, NE)		0.006	11.94	(1.38, 103.15)
Europe	Other White Asia	Placebo qd + 31/117 (26.5)	NE (31.3, NE)		<0.001	27.54	(3.75, 201.98)
	Europe	Fulv					
		Placebo qd + 0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				
		Fulv					
		1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE)				

PT: Weight decreased

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Log-rank test [a]		Cox model [a]	
				Time CI	p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Prior inhibitor	Latin America	1/ 17 (5.9)	NE (21.4, NE)				
	North America	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Asia	9/ 32 (28.1)	NE (5.6, NE)	<0.001	1.09E8	(0.00, NE)	
	Europe	21/ 86 (24.4)	NE (31.3, NE)	<0.001	19.17	(2.58, 142.63)	
	Latin America	2/ 14 (14.3)	NE (NE, NE)	0.349	3.08	(0.26, 36.22)	
	North America	7/ 19 (36.8)	NE (4.7, NE)	0.005	9.41E7	(0.00, NE)	
	Other	8/ 18 (44.4)	NE (1.8, NE)	0.070	4.98E7	(0.00, NE)	
	No prior use	2/160 (1.3)	NE (NE, NE)				
	Prior use	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)				
Lung and/or Liver metastases	No prior use	43/160 (26.9)	NE (33.1, NE)	<0.001	23.22	(5.62, 95.89)	
	Prior use	4/ 9 (44.4)	NE (0.3, NE)	0.021	1.12E8	(0.00, NE)	
	Absent	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Present	2/ 85 (2.4)	NE (NE, NE)				
	Absent	24/ 85 (28.2)	NE (31.3, NE)	<0.001	3.13E7	(0.00, NE)	
	Present	23/ 84 (27.4)	NE (11.1, NE)	<0.001	13.24	(3.12, 56.18)	
Visceral disease	No	0/ 72 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Yes	2/ 99 (2.0)	NE (NE, NE)				
	No	20/ 76 (26.3)	NE (31.3, NE)	<0.001	3E7	(0.00, NE)	
	Yes	27/ 93 (29.0)	NE (11.1, NE)	<0.001	15.35	(3.64, 64.72)	

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

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/8 23AUG20:08:13

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Lymphoedema

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + 1/ 88 (1.1)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Fulv 1/ 83 (1.2)	NE (NE, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 4/ 95 (4.2)	NE (NE, NE)	0.226	3.57	(0.40, 32.07)
	>= 65 Years	300mg qd + Fulv 7/ 74 (9.5)	NE (NE, NE)	0.053	6.22	(0.76, 51.31)
	< 75 Years	Placebo qd + 2/145 (1.4)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years	Fulv 0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 9/149 (6.0)	NE (NE, NE)	0.085	3.58	(0.76, 16.79)
	>= 75 Years	300mg qd + Fulv 2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)	0.134	9.11E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + 2/136 (1.5)	NE (NE, NE)			
ECOG performance status	Yes	Fulv 0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 10/127 (7.9)	NE (NE, NE)	0.031	4.64	(1.01, 21.35)
	0	300mg qd + Fulv 1/ 42 (2.4)	NE (NE, NE)	0.367	6.66E7	(0.00, NE)
	1	Placebo qd + 1/113 (0.9)	NE (NE, NE)			
0	1	Fulv 1/ 57 (1.8)	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib 8/112 (7.1)	NE (NE, NE)	0.032	7.15	(0.89, 57.65)
	1	300mg qd + Fulv 3/ 56 (5.4)	NE (NE, NE)	0.320	3.01	(0.31, 29.53)

PT: Lymphoedema

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	0/ 70 (0.0)	NE (NE, NE)				
	First Line Endocrine Sensitive	1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)				
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	1/ 45 (2.2)	NE (NE, NE)				
	First Line Endocrine Resistant	7/ 68 (10.3)	NE (30.3, NE)	0.012	3.13E7	(0.00, NE)	
	First Line Endocrine Sensitive	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)	0.371	0.00	(0.00, NE)	
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)	0.371	6.56E7	(0.00, NE)	
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	2/ 41 (4.9)	NE (NE, NE)	0.317	3.30	(0.28, 38.60)	
	Endocrine status	Primary resistant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
		Secondary resistant	1/127 (0.8)	NE (NE, NE)			

PT: Lymphoedema

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Estr. & Porgest. receptor status	Sensitive	1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)				
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 23 (13.0)	NE (NE, NE)	0.127	7.06E7	(0.00, NE)
	Secondary resistant		8/119 (6.7)	NE (NE, NE)	0.021	8.28	(1.01, 68.09)
	Sensitive		0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)	0.371	0.00	(0.00, NE)
Prior chemotherapy use	Both positive	Placebo qd + Fulv	1/131 (0.8)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative		1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)			
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/118 (6.8)	NE (NE, NE)	0.032	7.11	(0.88, 57.47)
	Positive Negative		3/ 46 (6.5)	NE (NE, NE)	0.286	3.28	(0.33, 32.81)
Line of adv. anti-cancer treatment	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	1/ 83 (1.2)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant		0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use		1/ 65 (1.5)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 78 (7.7)	NE (NE, NE)	0.122	4.66	(0.55, 39.43)
Presence of liver metastases	Neoadjuvant		1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)	0.343	7.27E7	(0.00, NE)
	No Prior Use		4/ 67 (6.0)	NE (NE, NE)	0.198	3.83	(0.43, 34.54)
	First Line	Placebo qd + Fulv	1/ 89 (1.1)	NE (NE, NE)			
	Second Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 88 (8.0)	NE (NE, NE)	0.060	5.97	(0.72, 49.29)
Presence of liver metastases	First Line		1/ 81 (1.2)	NE (NE, NE)			
	Second Line		4/ 79 (5.1)	NE (NE, NE)	0.158	4.27	(0.48, 38.40)
Presence of liver metastases	No	Placebo qd + Fulv	0/118 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		2/ 53 (3.8)	NE (NE, NE)			

PT: Lymphoedema

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/120 (5.0)	NE (NE, NE)	0.019	2.74E7	(0.00, NE)
	Yes		5/ 49 (10.2)	NE (30.3, NE)	0.439	1.93	(0.35, 10.59)
	No	Placebo qd + Fulv	0/103 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		2/ 68 (2.9)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/112 (7.1)	NE (NE, NE)	0.011	2.48E7	(0.00, NE)
	Yes		3/ 57 (5.3)	NE (NE, NE)	0.456	2.01	(0.31, 12.90)
	< 3	Placebo qd + Fulv	0/112 (0.0)	NE (NE, NE)			
	>= 3		2/ 59 (3.4)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/121 (5.0)	NE (NE, NE)	0.040	2.53E7	(0.00, NE)
	>= 3		5/ 48 (10.4)	NE (NE, NE)	0.142	3.29	(0.62, 17.53)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	2/ 80 (2.5)	NE (NE, NE)			
	Exon 9		0/ 77 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 92 (6.5)	NE (NE, NE)	0.272	2.47	(0.47, 12.90)
	Exon 9		4/ 68 (5.9)	NE (NE, NE)	0.037	8.79E7	(0.00, NE)
	E542K	Placebo qd + Fulv	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E545X		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)			
	H1047X		2/ 80 (2.5)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E545X		3/ 45 (6.7)	NE (NE, NE)	0.101	7.27E7	(0.00, NE)
	H1047X		6/ 92 (6.5)	NE (NE, NE)	0.272	2.47	(0.47, 12.90)

PT: Lymphoedema

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + 1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)				
	Positive	Fulv	1/131 (0.8)	NE (NE, NE)			
Prior Tamoxifen Use	Negative	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 46 (6.5)	NE (NE, NE)	0.286	3.28	(0.33, 32.81)
	Positive	Placebo qd + Fulv	8/120 (6.7)	NE (NE, NE)	0.035	6.97	(0.86, 56.37)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + Fulv	2/110 (1.8)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 61 (0.0)	NE (NE, NE)	0.043	4.49	(0.93, 21.78)
Race Group 1	No	Placebo qd + Fulv	3/ 60 (5.0)	NE (NE, NE)	0.126	6.84E7	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	11/163 (6.7)	NE (NE, NE)	0.028	4.67	(1.03, 21.19)
Region 1	Asian	Placebo qd + Fulv	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other White Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 40 (5.0)	NE (NE, NE)	0.881	1.24	(0.08, 19.84)
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)	0.248	1.11E8	(0.00, NE)
	Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/108 (0.0)	NE (NE, NE)	0.010	2.38E7	(0.00, NE)
		Placebo qd + Fulv	1/ 34 (2.9)	NE (NE, NE)			
		Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)			
		Placebo qd + Fulv	9/117 (7.7)	NE (NE, NE)			
		Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 38 (5.3)	NE (NE, NE)			
		Placebo qd + Fulv	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			

PT: Lymphoedema

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]			
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]		
Prior inhibitor	Latin America	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)		0.911	1.17	(0.07, 18.91)		
	North America	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)						
	Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)						
	Asia	1/ 32 (3.1)	NE (NE, NE)						
	Europe	7/ 86 (8.1)	NE (NE, NE)	0.025				6.37E7	(0.00, NE)
	Latin America	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)						
	North America	1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)	0.361				6.79E7	(0.00, NE)
	Other	2/ 18 (11.1)	NE (NE, NE)	0.426				4.14E7	(0.00, NE)
	No prior use	1/160 (0.6)	NE (NE, NE)						
	Prior use	1/ 11 (9.1)	NE (NE, NE)						
Lung and/or Liver metastases	No prior use	11/160 (6.9)	NE (NE, NE)	0.009	9.52	(1.22, 74.03)			
	Prior use	0/ 9 (0.0)	NE (NE, NE)	0.371	0.00	(0.00, NE)			
	Absent	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)						
	Present	2/ 85 (2.4)	NE (NE, NE)						
	Absent	5/ 85 (5.9)	NE (NE, NE)	0.031	2.78E7	(0.00, NE)			
	Present	6/ 84 (7.1)	NE (30.3, NE)	0.239	2.56	(0.51, 12.89)			
Visceral disease	No	0/ 72 (0.0)	NE (NE, NE)						
	Yes	2/ 99 (2.0)	NE (NE, NE)						
	No	5/ 76 (6.6)	NE (NE, NE)	0.035	2.65E7	(0.00, NE)			
	Yes	6/ 93 (6.5)	NE (30.3, NE)	0.218	2.67	(0.53, 13.57)			

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

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/8 23AUG20:08:13

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Hyperglycaemia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv			
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	<0.001	10.94	(5.43, 22.04)
Age Group 2	< 65 Years	Placebo qd + Fulv			
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	<0.001	15.51	(6.14, 39.21)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv			
	>= 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	<0.001	10.47	(5.97, 18.38)
Bone lesions only	>= 75 Years	Placebo qd + Fulv			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	<0.001	29.17	(3.76, 226.55)
	Yes	Placebo qd + Fulv			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	<0.001	11.29	(6.28, 20.31)
ECOG performance status	Yes	Placebo qd + Fulv			
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	<0.001	17.45	(4.12, 73.89)
	1	Placebo qd + Fulv			
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	<0.001	12.65	(6.31, 25.37)
	1	Placebo qd + Fulv			
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	<0.001	10.76	(4.48, 25.85)

PT: Hyperglycaemia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + 6/ 70 (8.6)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	Fulv 0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metast atic treatment)	2/ 23 (8.7)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	5/ 45 (11.1)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv 46/ 68 (67.6)	1.4 (1.0, 4.6)	<0.001	12.09	(5.13, 28.49)
	First Line Endocrine Sensitive	14/ 20 (70.0)	1.1 (0.3, 2.8)	<0.001	1.32E8	(0.00, NE)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metast atic treatment)	16/ 24 (66.7)	0.9 (0.3, 29.6)	<0.001	9.72	(2.20, 42.87)
Endocrine status	Second Line (progression following metastatic treatment only)	31/ 41 (75.6)	0.5 (0.3, 2.7)	<0.001	15.47	(5.34, 44.82)
	Primary resistant	Placebo qd + 3/ 22 (13.6)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant	Fulv 12/127 (9.4)	NE (NE, NE)			

PT: Hyperglycaemia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Estr. & Porgest. receptor status	Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/ 23 (56.5)	1.0 (0.3, NE)	0.004	5.22	(1.46, 18.66)
	Secondary resistant		81/119 (68.1)	1.3 (0.5, 2.8)	<0.001	11.71	(6.35, 21.58)
	Sensitive		14/ 20 (70.0)	1.1 (0.3, 2.8)	<0.001	1.32E8	(0.00, NE)
Prior chemotherapy use	Both positive	Placebo qd + Fulv	12/131 (9.2)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative		3/ 38 (7.9)	NE (NE, NE)			
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	75/118 (63.6)	1.0 (0.5, 2.8)	<0.001	10.48	(5.68, 19.34)
	Positive Negative		35/ 46 (76.1)	1.2 (0.5, 3.7)	<0.001	16.67	(5.06, 54.87)
Line of adv. anti-cancer treatment	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	8/ 83 (9.6)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant		4/ 22 (18.2)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use		3/ 65 (4.6)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	53/ 78 (67.9)	1.1 (0.5, 3.6)	<0.001	12.27	(5.56, 27.08)
Presence of liver metastases	Neoadjuvant		15/ 24 (62.5)	1.6 (0.3, 27.6)	0.007	4.01	(1.33, 12.16)
	No Prior Use		45/ 67 (67.2)	0.6 (0.5, 2.8)	<0.001	24.46	(7.55, 79.26)
	First Line	Placebo qd + Fulv	6/ 89 (6.7)	NE (NE, NE)			
	Second Line		9/ 81 (11.1)	NE (NE, NE)			
Presence of liver metastases	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	60/ 88 (68.2)	1.4 (0.9, 3.7)	<0.001	15.82	(6.80, 36.77)
	Second Line		53/ 79 (67.1)	0.5 (0.5, 2.8)	<0.001	9.64	(4.72, 19.68)
	No	Placebo qd + Fulv	13/118 (11.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		2/ 53 (3.8)	NE (NE, NE)			

PT: Hyperglycaemia

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	80/120 (66.7)	1.3 (0.5, 3.6)	<0.001	9.66	(5.36, 17.42)
	Yes		33/ 49 (67.3)	0.9 (0.5, 2.7)	<0.001	27.63	(6.60, 115.66)
	No	Placebo qd + Fulv	9/103 (8.7)	NE (NE, NE)			
	Yes		6/ 68 (8.8)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	75/112 (67.0)	1.4 (0.9, 4.2)	<0.001	11.82	(5.90, 23.67)
	Yes		38/ 57 (66.7)	0.5 (0.4, 1.1)	<0.001	14.05	(5.52, 35.76)
	< 3	Placebo qd + Fulv	11/112 (9.8)	NE (NE, NE)			
	>= 3		4/ 59 (6.8)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	85/121 (70.2)	1.1 (0.5, 2.8)	<0.001	12.04	(6.39, 22.66)
	>= 3		28/ 48 (58.3)	1.0 (0.5, NE)	<0.001	15.47	(4.70, 50.99)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	7/ 80 (8.8)	NE (NE, NE)			
	Exon 9		7/ 77 (9.1)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	63/ 92 (68.5)	1.0 (0.5, 2.8)	<0.001	12.52	(5.70, 27.50)
	Exon 9		45/ 68 (66.2)	1.3 (0.5, 4.6)	<0.001	12.27	(5.48, 27.49)
	E542K	Placebo qd + Fulv	4/ 29 (13.8)	NE (NE, NE)			
	E545X		3/ 43 (7.0)	NE (NE, NE)			
	H1047X		7/ 80 (8.8)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/ 20 (50.0)	5.5 (0.5, 27.6)	0.005	4.61	(1.43, 14.92)
	E545X		32/ 45 (71.1)	0.9 (0.5, 2.8)	<0.001	25.12	(5.96, 105.93)
	H1047X		63/ 92 (68.5)	1.0 (0.5, 2.8)	<0.001	12.52	(5.70, 27.50)

PT: Hyperglycaemia

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + 3/ 38 (7.9)	NE (NE, NE)				
	Positive	Fulv					
Prior Tamoxifen Use	Negative	12/131 (9.2)	NE (NE, NE)				
	Positive	Alpelisib 35/ 46 (76.1)	1.2 (0.5, 3.7)		<0.001	16.67	(5.06, 54.87)
PTEN loss of expression	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv 77/120 (64.2)	1.0 (0.5, 2.8)		<0.001	10.67	(5.79, 19.66)
	Yes	Placebo qd + 9/110 (8.2)	NE (NE, NE)				
Race Group 1	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv 6/ 61 (9.8)	NE (NE, NE)				
	Yes	Alpelisib 79/109 (72.5)	0.9 (0.5, 1.6)		<0.001	15.83	(7.87, 31.84)
Prior inhibitor	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv 34/ 60 (56.7)	5.5 (0.6, 29.6)		<0.001	7.08	(2.96, 16.93)
	Yes	Placebo qd + 15/156 (9.6)	NE (NE, NE)				
CDK4/6	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv 0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Prior use	Alpelisib 107/163 (65.6)	1.3 (0.5, 2.8)		<0.001	10.56	(6.14, 18.19)
Other White Asian	Yes	6/ 6 (100)	0.5 (0.3, 5.5)		<0.001	1.39E9	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + 3/ 40 (7.5)	NE (NE, NE)				
Other White Asian	Yes	2/ 20 (10.0)	NE (8.3, NE)				
	No	9/108 (8.3)	NE (NE, NE)				
Other White Asian	Yes	Alpelisib 25/ 34 (73.5)	0.5 (0.3, 2.8)		<0.001	15.72	(4.70, 52.57)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv 13/ 17 (76.5)	0.3 (0.3, 1.0)		<0.001	22.13	(2.85, 172.13)
Other White Asian	Yes	75/117 (64.1)	1.4 (1.0, 4.2)		<0.001	11.45	(5.72, 22.94)
	No	Placebo qd + 14/160 (8.8)	NE (NE, NE)				
Other White Asian	Yes	1/ 11 (9.1)	NE (NE, NE)				
	No	Fulv					

PT: Hyperglycaemia

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Lung and/or Liver metastases	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	108/160 (67.5)	1.1 (0.5, 2.8)	<0.001	12.29	(7.02, 21.51)
	Prior use		5/ 9 (55.6)	0.5 (0.3, NE)	0.025	7.93	(0.92, 68.70)
	Absent	Placebo qd + Fulv	10/ 86 (11.6)	NE (NE, NE)			
	Present		5/ 85 (5.9)	NE (NE, NE)			
Visceral disease	Absent	Alpelisib 300mg qd + Fulv	58/ 85 (68.2)	2.7 (0.5, 4.6)	<0.001	9.18	(4.67, 18.03)
	Present		55/ 84 (65.5)	0.8 (0.5, 1.3)	<0.001	17.64	(7.04, 44.23)
	No	Placebo qd + Fulv	9/ 72 (12.5)	NE (NE, NE)			
	Yes		6/ 99 (6.1)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	51/ 76 (67.1)	2.8 (0.5, 5.6)	<0.001	8.39	(4.11, 17.13)
	Yes		62/ 93 (66.7)	0.9 (0.5, 1.4)	<0.001	17.51	(7.53, 40.70)

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/8 23AUG20:08:13

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Hypokalaemia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + 1/ 88 (1.1)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Fulv 3/ 83 (3.6)	NE (NE, NE)			
	< 65 Years	Alpelisib 6/ 95 (6.3)	NE (NE, NE)	0.094	5.11	(0.61, 42.64)
	>= 65 Years	300mg qd + Fulv 14/ 74 (18.9)	NE (25.8, NE)	0.004	5.26	(1.51, 18.33)
Age Group 2	< 75 Years	Placebo qd + 4/145 (2.8)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years	Fulv 0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)			
	< 75 Years	Alpelisib 15/149 (10.1)	NE (NE, NE)	0.026	3.28	(1.08, 9.93)
	>= 75 Years	300mg qd + Fulv 5/ 20 (25.0)	NE (4.6, NE)	0.006	1.35E8	(0.00, NE)
Bone lesions only	No	Placebo qd + 4/136 (2.9)	NE (NE, NE)			
	Yes	Fulv 0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 16/127 (12.6)	NE (NE, NE)	0.007	4.05	(1.35, 12.13)
	Yes	300mg qd + Fulv 4/ 42 (9.5)	NE (NE, NE)	0.059	7.2E7	(0.00, NE)
ECOG performance status	0	Placebo qd + 1/113 (0.9)	NE (NE, NE)			
	1	Fulv 2/ 57 (3.5)	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib 15/112 (13.4)	NE (NE, NE)	<0.001	14.90	(1.97, 112.78)
	1	300mg qd + Fulv 4/ 56 (7.1)	NE (NE, NE)	0.669	1.48	(0.25, 8.86)

PT: Hypokalaemia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + 2/ 70 (2.9)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	1/ 23 (4.3)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv 9/ 68 (13.2)	NE (25.8, NE)	0.043	4.34	(0.93, 20.35)
	First Line Endocrine Sensitive	3/ 20 (15.0)	NE (NE, NE)	0.075	8.6E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	3/ 24 (12.5)	NE (NE, NE)	0.528	2.06	(0.21, 20.27)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	5/ 41 (12.2)	NE (NE, NE)	0.014	9.82E7	(0.00, NE)
Endocrine status	Primary resistant	Placebo qd + 1/ 22 (4.5)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant	Fulv 3/127 (2.4)	NE (NE, NE)			

PT: Hypokalaemia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]					
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]				
Estr. & Porgest. receptor status	Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)	0.964	1.07	(0.07, 17.19)				
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 23 (4.3)				NE (NE, NE)			
	Secondary resistant	16/119 (13.4)	NE (NE, NE)				0.002	5.51	(1.60, 18.93)	
	Sensitive	3/ 20 (15.0)	NE (NE, NE)				0.075	8.6E7	(0.00, NE)	
Prior chemotherapy use	Both positive	Placebo qd + Fulv	3/131 (2.3)	0.010	4.55	(1.29, 16.03)				
	Positive Negative	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)							
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/118 (11.0)				NE (NE, NE)			
	Positive Negative	7/ 46 (15.2)	NE (NE, NE)				0.079	5.45	(0.65, 45.58)	
Line of adv. anti-cancer treatment	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	2/ 83 (2.4)	0.023	4.92	(1.08, 22.52)				
	Neoadjuvant	2/ 22 (9.1)	NE (NE, NE)							
	No Prior Use	0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)							
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	11/ 78 (14.1)				NE (NE, NE)			
Presence of liver metastases	Neoadjuvant	1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)	0.531	0.47	(0.04, 5.22)				
	No Prior Use	8/ 67 (11.9)	NE (NE, NE)							
	First Line	Placebo qd + Fulv	2/ 89 (2.2)				NE (NE, NE)	0.001	1.11E8	(0.00, NE)
	Second Line	2/ 81 (2.5)	NE (NE, NE)							
Presence of liver metastases	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/ 88 (13.6)	0.009	5.79	(1.29, 25.97)				
	Second Line	8/ 79 (10.1)	NE (NE, NE)							
	No	Placebo qd + Fulv	3/118 (2.5)				NE (NE, NE)			
	Yes	1/ 53 (1.9)	NE (NE, NE)							

PT: Hypokalaemia

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Log-rank	Cox model [a]	
					test [a]	Hazard	95% CI [d]
				Time	p-value	ratio [c]	
				CI)			
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/120 (11.7)	NE (NE, NE)	0.011	4.40	(1.26, 15.35)
	Yes		6/ 49 (12.2)	NE (25.8, NE)	0.094	5.13	(0.61, 43.02)
	No	Placebo qd + Fulv	3/103 (2.9)	NE (NE, NE)			
	Yes		1/ 68 (1.5)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/112 (12.5)	NE (NE, NE)	0.021	3.93	(1.12, 13.74)
	Yes		6/ 57 (10.5)	NE (NE, NE)	0.033	7.14	(0.86, 59.30)
	< 3	Placebo qd + Fulv	2/112 (1.8)	NE (NE, NE)			
	>= 3		2/ 59 (3.4)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/121 (12.4)	NE (NE, NE)	0.004	6.71	(1.53, 29.41)
	>= 3		5/ 48 (10.4)	NE (NE, NE)	0.211	2.74	(0.53, 14.19)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	2/ 80 (2.5)	NE (NE, NE)			
	Exon 9		2/ 77 (2.6)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/ 92 (10.9)	NE (NE, NE)	0.048	4.12	(0.90, 18.82)
	Exon 9		9/ 68 (13.2)	NE (NE, NE)	0.035	4.56	(0.97, 21.51)
	E542K	Placebo qd + Fulv	1/ 29 (3.4)	NE (NE, NE)			
	E545X		1/ 43 (2.3)	NE (NE, NE)			
	H1047X		2/ 80 (2.5)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 20 (10.0)	NE (9.3, NE)	0.843	1.32	(0.08, 21.17)
E545X		7/ 45 (15.6)	NE (NE, NE)	0.039	6.74	(0.83, 54.79)	
H1047X		10/ 92 (10.9)	NE (NE, NE)	0.048	4.12	(0.90, 18.82)	

PT: Hypokalaemia

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + 1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)				
	Positive	Fulv	3/131 (2.3)	NE (NE, NE)			
Prior Tamoxifen Use	Negative	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 46 (15.2)	NE (NE, NE)	0.079	5.45	(0.65, 45.58)
	Positive	Placebo qd + 13/120 (10.8)	NE (NE, NE)		0.011	4.46	(1.26, 15.71)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + 2/110 (1.8)	NE (NE, NE)				
	Yes	Fulv	2/ 61 (3.3)	NE (NE, NE)			
Race Group 1	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/109 (14.7)	NE (25.8, NE)	<0.001	9.07	(2.08, 39.53)
	Yes	Placebo qd + 4/ 60 (6.7)	NE (NE, NE)		0.493	1.80	(0.33, 9.94)
Region 1	No	Placebo qd + 4/156 (2.6)	NE (NE, NE)				
	Yes	Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)			
Other White Asian	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	20/163 (12.3)	NE (NE, NE)	0.002	4.58	(1.56, 13.41)
	Yes	Placebo qd + 0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
Other White Asia	No	Placebo qd + 0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Yes	Fulv	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 34 (11.8)	NE (NE, NE)	0.018	1.2E8	(0.00, NE)
	Other White Asia	Placebo qd + 14/117 (12.0)	NE (NE, NE)		0.930	1.10	(0.14, 8.33)
Region 1	Europe	Placebo qd + 0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)		0.015	5.25	(1.18, 23.35)
	Europe	Fulv	3/ 86 (3.5)	NE (NE, NE)			

PT: Hypokalaemia

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Prior inhibitor	Latin America	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)				
	North America	1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)				
	Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 32 (12.5)	NE (NE, NE)	0.018	1.2E8	(0.00, NE)
	Europe		8/ 86 (9.3)	NE (NE, NE)	0.140	2.63	(0.69, 9.99)
	Latin America		1/ 14 (7.1)	NE (9.3, NE)	0.197	1.52E8	(0.00, NE)
	North America		7/ 19 (36.8)	8.3 (5.6, NE)	0.028	7.70	(0.91, 64.91)
	Other		0/ 18 (0.0)	NE (NE, NE)			
	CDK4/6 No prior use	Placebo qd + Fulv	4/160 (2.5)	NE (NE, NE)			
	Prior use		0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
Lung and/or Liver metastases	CDK4/6 No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	19/160 (11.9)	NE (NE, NE)	0.002	4.66	(1.58, 13.71)
	Prior use		1/ 9 (11.1)	NE (7.1, NE)	0.480	1.28E8	(0.00, NE)
	Absent	Placebo qd + Fulv	3/ 86 (3.5)	NE (NE, NE)			
	Present		1/ 85 (1.2)	NE (NE, NE)			
	Absent	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 85 (10.6)	NE (NE, NE)	0.109	2.79	(0.75, 10.34)
	Present		11/ 84 (13.1)	NE (NE, NE)	0.004	10.88	(1.40, 84.42)
	CDK4/6 No	Placebo qd + Fulv	3/ 72 (4.2)	NE (NE, NE)			
	Yes		1/ 99 (1.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 76 (11.8)	NE (NE, NE)	0.133	2.63	(0.71, 9.73)
	Yes		11/ 93 (11.8)	NE (NE, NE)	0.004	10.88	(1.40, 84.42)

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

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/8 23AUG20:08:13

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Dysgeusia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + 3/ 88 (3.4)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Fulv	NE (NE, NE)			
	< 65 Years	Alpelisib 13/ 95 (13.7)	NE (NE, NE)	0.017	4.13	(1.17, 14.52)
	>= 65 Years	300mg qd + Fulv	NE (NE, NE)	0.001	12.98	(1.67, 100.70)
Age Group 2	< 75 Years	Placebo qd + 4/145 (2.8)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years	Fulv	NE (NE, NE)			
	< 75 Years	Alpelisib 23/149 (15.4)	NE (NE, NE)	<0.001	5.78	(2.00, 16.71)
	>= 75 Years	300mg qd + Fulv	NE (NE, NE)	0.138	2.5E8	(0.00, NE)
Bone lesions only	No	Placebo qd + 4/136 (2.9)	NE (NE, NE)			
	Yes	Fulv	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 20/127 (15.7)	NE (NE, NE)	<0.001	5.34	(1.82, 15.62)
	Yes	300mg qd + Fulv	NE (NE, NE)	0.063	2.59E7	(0.00, NE)
ECOG performance status	0	Placebo qd + 3/113 (2.7)	NE (NE, NE)			
	1	Fulv	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib 16/112 (14.3)	NE (NE, NE)	0.003	5.27	(1.53, 18.07)
	1	300mg qd + Fulv	NE (NE, NE)	0.014	8.76	(1.09, 70.29)

PT: Dysgeusia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + 3/ 70 (4.3)	NE (NE, NE)				
	First Line Endocrine Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	1/ 23 (4.3)	NE (NE, NE)				
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)				
	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/ 68 (19.1)	NE (NE, NE)	0.009	4.62	(1.31, 16.25)
	First Line Endocrine Sensitive	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)		0.140	8.77E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	3/ 24 (12.5)	NE (NE, NE)		0.326	2.95	(0.31, 28.53)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	5/ 41 (12.2)	NE (NE, NE)		0.014	9.9E7	(0.00, NE)
Endocrine status	Primary resistant	Placebo qd + 2/ 22 (9.1)	NE (5.0, NE)				
	Secondary resistant	Fulv 2/127 (1.6)	NE (NE, NE)				

PT: Dysgeusia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Estr. & Porgest. receptor status	Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 23 (13.0)	NE (12.1, NE)	0.877	0.86	(0.14, 5.49)
	Secondary resistant		19/119 (16.0)	NE (NE, NE)	<0.001	10.85	(2.53, 46.61)
	Sensitive	Placebo qd + Fulv	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)	0.140	8.77E7	(0.00, NE)
Prior chemotherapy use	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/131 (3.1)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative		0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	18/118 (15.3)	NE (NE, NE)	0.001	5.03	(1.70, 14.86)
	Positive Negative	Placebo qd + Fulv	6/ 46 (13.0)	NE (NE, NE)	0.022	7.12E7	(0.00, NE)
Line of adv. anti-cancer treatment	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 83 (2.4)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant		0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use		2/ 65 (3.1)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/ 78 (17.9)	NE (NE, NE)	0.002	7.60	(1.73, 33.45)
Presence of liver metastases	Neoadjuvant		3/ 24 (12.5)	NE (NE, NE)	0.116	6.83E7	(0.00, NE)
	No Prior Use		7/ 67 (10.4)	NE (NE, NE)	0.064	3.98	(0.82, 19.21)
	First Line	Placebo qd + Fulv	3/ 89 (3.4)	NE (NE, NE)			
	Second Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/ 88 (17.0)	NE (NE, NE)	0.004	5.14	(1.49, 17.78)
Presence of liver metastases	First Line		1/ 81 (1.2)	NE (NE, NE)			
	Second Line	Placebo qd + Fulv	8/ 79 (10.1)	NE (NE, NE)	0.016	8.37	(1.05, 67.00)
Presence of liver metastases	No	Placebo qd + Fulv	3/118 (2.5)	NE (NE, NE)			
	Yes		1/ 53 (1.9)	NE (NE, NE)			

PT: Dysgeusia

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Log-rank	Cox model [a]	
					test [a]		
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	18/120 (15.0)	NE (NE, NE)	0.001	6.04	(1.78, 20.52)
	Yes		6/ 49 (12.2)	NE (NE, NE)	0.055	6.17	(0.74, 51.37)
	No	Placebo qd + Fulv	3/103 (2.9)	NE (NE, NE)			
	Yes		1/ 68 (1.5)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/112 (13.4)	NE (NE, NE)	0.007	4.75	(1.37, 16.41)
	Yes		9/ 57 (15.8)	NE (NE, NE)	0.005	10.71	(1.36, 84.54)
	< 3	Placebo qd + Fulv	4/112 (3.6)	NE (NE, NE)			
	>= 3		0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	17/121 (14.0)	NE (NE, NE)	0.006	4.07	(1.37, 12.10)
	>= 3		7/ 48 (14.6)	NE (NE, NE)	0.004	9.95E7	(0.00, NE)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	2/ 80 (2.5)	NE (NE, NE)			
	Exon 9		2/ 77 (2.6)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/ 92 (14.1)	NE (NE, NE)	0.011	5.59	(1.26, 24.77)
	Exon 9		9/ 68 (13.2)	NE (NE, NE)	0.016	5.35	(1.16, 24.79)
	E542K	Placebo qd + Fulv	2/ 29 (6.9)	NE (NE, NE)			
	E545X		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)			
	H1047X		2/ 80 (2.5)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)	0.714	1.44	(0.20, 10.40)
	E545X		7/ 45 (15.6)	NE (NE, NE)	0.008	8.2E7	(0.00, NE)
	H1047X		13/ 92 (14.1)	NE (NE, NE)	0.011	5.59	(1.26, 24.77)

PT: Dysgeusia

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Positive	4/131 (3.1)	NE (NE, NE)				
Prior Tamoxifen Use	Negative	6/ 46 (13.0)	NE (NE, NE)		0.022	7.12E7	(0.00, NE)
	Positive	18/120 (15.0)	NE (NE, NE)		0.001	4.88	(1.65, 14.43)
	No	3/110 (2.7)	NE (NE, NE)				
	Yes	1/ 61 (1.6)	NE (NE, NE)				
PTEN loss of expression	No	16/109 (14.7)	NE (NE, NE)		0.002	5.52	(1.61, 18.96)
	Yes	8/ 60 (13.3)	NE (NE, NE)		0.024	7.69	(0.96, 61.72)
	No	3/156 (1.9)	NE (NE, NE)				
	Yes	1/ 14 (7.1)	NE (NE, NE)				
Race Group 1	No	23/163 (14.1)	NE (NE, NE)		<0.001	7.37	(2.21, 24.55)
	Yes	1/ 6 (16.7)	NE (0.5, NE)		0.744	1.58	(0.10, 25.30)
	Asian	1/ 40 (2.5)	NE (NE, NE)				
	Other White	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)				
Region 1	Asian	1/108 (0.9)	NE (NE, NE)				
	Other White	9/ 34 (26.5)	NE (12.1, NE)		0.003	11.74	(1.48, 93.28)
	Asia	2/ 17 (11.8)	NE (NE, NE)		0.348	3.11	(0.26, 36.97)
	Europe	12/117 (10.3)	NE (NE, NE)		0.004	10.86	(1.41, 83.60)
	Asia	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)				
	Europe	2/ 86 (2.3)	NE (NE, NE)				

PT: Dysgeusia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Latin America	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)				
North America	1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)				
Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
Asia	Alpelisib 7/ 32 (21.9)	NE (12.1, NE)		0.011	9.47	(1.16, 77.64)
	300mg qd + Fulv					
Europe	13/ 86 (15.1)	NE (NE, NE)		0.004	6.54	(1.47, 29.02)
Latin America	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)				
North America	3/ 19 (15.8)	NE (NE, NE)		0.228	3.70	(0.38, 36.01)
Other	1/ 18 (5.6)	NE (NE, NE)		0.480	4.71E7	(0.00, NE)
Prior inhibitor	CDK4/6 No prior use	Placebo qd + 4/160 (2.5)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	Prior use	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	Alpelisib 24/160 (15.0)	NE (NE, NE)	<0.001	6.20	(2.15, 17.86)
		300mg qd + Fulv				
Lung and/or Liver metastases	Prior use Absent	Placebo qd + 2/ 86 (2.3)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	Present	2/ 85 (2.4)	NE (NE, NE)			
	Absent	Alpelisib 9/ 85 (10.6)	NE (NE, NE)	0.031	4.63	(1.00, 21.45)
		300mg qd + Fulv				
Visceral disease	Present	15/ 84 (17.9)	NE (NE, NE)	0.001	7.77	(1.78, 33.98)
	No	Placebo qd + 2/ 72 (2.8)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	Yes	2/ 99 (2.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 8/ 76 (10.5)	NE (NE, NE)	0.064	3.89	(0.83, 18.30)
		300mg qd + Fulv				
	Yes	16/ 93 (17.2)	NE (NE, NE)	<0.001	8.22	(1.89, 35.76)

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

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/8 23AUG20:08:13

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Dyspepsia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + 3/ 88 (3.4)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Fulv 4/ 83 (4.8)	NE (NE, NE)			
	< 65 Years	Alpelisib 13/ 95 (13.7)	NE (NE, NE)	0.031	3.63	(1.03, 12.78)
	>= 65 Years	300mg qd + Fulv 11/ 74 (14.9)	NE (NE, NE)	0.024	3.51	(1.11, 11.16)
Age Group 2	< 75 Years	Placebo qd + 7/145 (4.8)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years	Fulv 0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)			
	< 75 Years	Alpelisib 22/149 (14.8)	NE (NE, NE)	0.008	3.02	(1.29, 7.08)
	>= 75 Years	300mg qd + Fulv 2/ 20 (10.0)	NE (13.2, NE)	0.122	9.99E7	(0.00, NE)
Bone lesions only	No	Placebo qd + 4/136 (2.9)	NE (NE, NE)			
	Yes	Fulv 3/ 35 (8.6)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 15/127 (11.8)	NE (NE, NE)	0.006	4.24	(1.40, 12.83)
	Yes	300mg qd + Fulv 9/ 42 (21.4)	NE (19.5, NE)	0.135	2.61	(0.70, 9.64)
ECOG performance status	0	Placebo qd + 3/113 (2.7)	NE (NE, NE)			
	1	Fulv 3/ 57 (5.3)	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib 19/112 (17.0)	NE (NE, NE)	<0.001	6.54	(1.93, 22.10)
	1	300mg qd + Fulv 5/ 56 (8.9)	NE (NE, NE)	0.643	1.40	(0.33, 5.93)

PT: Dyspepsia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + 2/ 70 (2.9)	NE (NE, NE)	--	--	--
	First Line Endocrine Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	1/ 23 (4.3)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	4/ 45 (8.9)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv 12/ 68 (17.6)	NE (19.5, NE)	0.008	6.03	(1.35, 27.02)
	First Line Endocrine Sensitive	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.298	8.74E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	2/ 24 (8.3)	NE (NE, NE)	0.671	1.68	(0.15, 18.56)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	7/ 41 (17.1)	NE (NE, NE)	0.364	1.76	(0.51, 6.01)
Endocrine status	Primary resistant	Placebo qd + 0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant	Fulv 7/127 (5.5)	NE (NE, NE)			

PT: Dyspepsia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Log-rank test [a]		Cox model [a]		
			Time CI)	p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Estr. & Porgest. receptor status	Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 23 (13.0)	NE (NE, NE)	0.045	1.12E8	(0.00, NE)
	Secondary resistant		20/119 (16.8)	NE (NE, NE)	0.013	2.85	(1.20, 6.75)
	Sensitive		1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.298	8.74E7	(0.00, NE)
Prior chemotherapy use	Both positive	Placebo qd + Fulv	5/131 (3.8)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative		2/ 38 (5.3)	NE (12.7, NE)			
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	17/118 (14.4)	NE (NE, NE)	0.002	4.32	(1.55, 11.98)
	Positive Negative		6/ 46 (13.0)	NE (NE, NE)	0.266	2.41	(0.49, 11.97)
Line of adv. anti-cancer treatment	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	5/ 83 (6.0)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant		0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use		2/ 65 (3.1)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 78 (11.5)	NE (NE, NE)	0.398	1.60	(0.53, 4.80)
Presence of liver metastases	Neoadjuvant		4/ 24 (16.7)	NE (NE, NE)	0.045	8.16E7	(0.00, NE)
	No Prior Use		11/ 67 (16.4)	NE (NE, NE)	0.009	5.84	(1.29, 26.42)
	First Line	Placebo qd + Fulv	2/ 89 (2.2)	NE (NE, NE)			
	Second Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 81 (6.2)	NE (NE, NE)	0.004	6.65	(1.50, 29.49)
Presence of liver metastases	First Line		13/ 88 (14.8)	NE (NE, NE)			
	Second Line		10/ 79 (12.7)	NE (NE, NE)	0.170	2.09	(0.71, 6.15)
Presence of liver metastases	No	Placebo qd + Fulv	7/118 (5.9)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)			

PT: Dyspepsia

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	19/120 (15.8)	NE (NE, NE)	0.014	2.84	(1.19, 6.76)
	Yes		5/ 49 (10.2)	NE (14.5, NE)	0.034	7.37E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	6/103 (5.8)	NE (NE, NE)			
	Yes		1/ 68 (1.5)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	20/112 (17.9)	NE (NE, NE)	0.009	3.15	(1.26, 7.84)
	Yes		4/ 57 (7.0)	NE (NE, NE)	0.164	4.19	(0.47, 37.57)
	< 3	Placebo qd + Fulv	5/112 (4.5)	NE (NE, NE)			
	>= 3		2/ 59 (3.4)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	17/121 (14.0)	NE (NE, NE)	0.017	3.17	(1.17, 8.59)
	>= 3		7/ 48 (14.6)	NE (NE, NE)	0.014	8.93	(1.09, 72.93)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	5/ 80 (6.3)	NE (NE, NE)			
	Exon 9		1/ 77 (1.3)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/ 92 (17.4)	NE (NE, NE)	0.027	2.95	(1.08, 8.07)
	Exon 9		5/ 68 (7.4)	NE (NE, NE)	0.101	5.05	(0.59, 43.34)
	E542K	Placebo qd + Fulv	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E545X		1/ 43 (2.3)	NE (NE, NE)			
	H1047X		5/ 80 (6.3)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 20 (5.0)	NE (11.0, NE)	0.264	1.03E8	(0.00, NE)
	E545X		4/ 45 (8.9)	NE (NE, NE)	0.271	3.22	(0.36, 29.16)
	H1047X		16/ 92 (17.4)	NE (NE, NE)	0.027	2.95	(1.08, 8.07)

PT: Dyspepsia

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + 2/ 38 (5.3)	NE (12.7, NE)				
	Positive	Fulv					
Prior Tamoxifen Use	Negative	Alpelisib 300mg qd + Fulv 6/ 46 (13.0)	NE (NE, NE)		0.266	2.41	(0.49, 11.97)
	Positive	Placebo qd + 17/120 (14.2)	NE (NE, NE)		0.003	4.26	(1.53, 11.84)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + 4/110 (3.6)	NE (NE, NE)				
	Yes	Fulv					
Race Group 1	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv 17/109 (15.6)	NE (NE, NE)		0.004	4.41	(1.48, 13.13)
	Yes	Placebo qd + 7/ 60 (11.7)	NE (NE, NE)		0.230	2.26	(0.58, 8.86)
Region 1	No	Placebo qd + 7/156 (4.5)	NE (NE, NE)				
	Yes	Fulv					
Other White Asian	Other White Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv 4/ 34 (11.8)	NE (NE, NE)		0.192	2.96	(0.54, 16.32)
	Other White	Placebo qd + 1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)				
Other White Asia	Other White	4/108 (3.7)	NE (NE, NE)				
	Other White Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv 19/117 (16.2)	NE (NE, NE)		0.777	0.67	(0.04, 10.77)
Other White Europe	Other White Asia	Placebo qd + 2/ 38 (5.3)	NE (NE, NE)		0.004	4.32	(1.46, 12.76)
	Other White Europe	Fulv					
		2/ 86 (2.3)	NE (NE, NE)				

PT: Dyspepsia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Latin America	2/ 17 (11.8)	NE (NE, NE)					
North America	1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)					
Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)					
Asia	4/ 32 (12.5)	NE (NE, NE)		0.198	2.92	(0.53, 16.12)	
	Alpelisib 300mg qd + Fulv						
Europe	16/ 86 (18.6)	NE (NE, NE)		0.002	7.56	(1.73, 32.97)	
Latin America	1/ 14 (7.1)	NE (NE, NE)		0.337	0.33	(0.03, 3.61)	
North America	1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)		0.962	0.94	(0.06, 14.98)	
Other	2/ 18 (11.1)	NE (NE, NE)		0.426	4.14E7	(0.00, NE)	
Prior inhibitor	CDK4/6 No prior use	Placebo qd + Fulv	6/160 (3.8)	NE (NE, NE)			
	Prior use		1/ 11 (9.1)	NE (NE, NE)			
	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	23/160 (14.4)	NE (NE, NE)	0.002	3.85	(1.57, 9.46)
	Prior use		1/ 9 (11.1)	NE (0.1, NE)	0.835	1.34	(0.08, 21.54)
Lung and/or Liver metastases	Absent	Placebo qd + Fulv	6/ 86 (7.0)	NE (NE, NE)			
	Present		1/ 85 (1.2)	NE (NE, NE)			
	Absent	Alpelisib 300mg qd + Fulv	17/ 85 (20.0)	NE (NE, NE)	0.015	3.02	(1.19, 7.67)
	Present		7/ 84 (8.3)	NE (NE, NE)	0.047	6.37	(0.78, 51.83)
Visceral disease	No	Placebo qd + Fulv	6/ 72 (8.3)	NE (NE, NE)			
	Yes		1/ 99 (1.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/ 76 (21.1)	NE (NE, NE)	0.028	2.76	(1.08, 7.07)
	Yes		8/ 93 (8.6)	NE (NE, NE)	0.022	7.82	(0.97, 62.82)

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

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/8 23AUG20:08:13

Final

Table 11.4-10i
Time to first grade 3/4 adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Rash

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + 1/ 88 (1.1)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	>= 65 Years	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
	< 65 Years	Alpelisib 13/ 95 (13.7)	NE (NE, NE)	0.002	11.87	(1.55, 90.89)
		300mg qd + Fulv				
Age Group 2	>= 65 Years	9/ 74 (12.2)	NE (NE, NE)	0.001	3.45E7	(0.00, NE)
	< 75 Years	Placebo qd + 1/145 (0.7)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	>= 75 Years	0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)			
	< 75 Years	Alpelisib 20/149 (13.4)	NE (NE, NE)	<0.001	19.97	(2.68, 148.88)
		300mg qd + Fulv				
Bone lesions only	>= 75 Years	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)	0.086	1.37E8	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + 0/136 (0.0)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	Yes	1/ 35 (2.9)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 16/127 (12.6)	NE (NE, NE)	<0.001	3.35E7	(0.00, NE)
		300mg qd + Fulv				
ECOG performance status	Yes	6/ 42 (14.3)	NE (NE, NE)	0.078	5.45	(0.66, 45.29)
	0	Placebo qd + 1/113 (0.9)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	1	0/ 57 (0.0)	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib 17/112 (15.2)	NE (NE, NE)	<0.001	17.64	(2.35, 132.44)
		300mg qd + Fulv				
	1	5/ 56 (8.9)	NE (NE, NE)	0.020	8.84E7	(0.00, NE)

PT: Rash

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	0/ 70 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	8/ 68 (11.8)	NE (NE, NE)	0.003	9.28E7	(0.00, NE)
	First Line Endocrine Sensitive	4/ 20 (20.0)	NE (NE, NE)	0.039	8.75E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	3/ 24 (12.5)	NE (NE, NE)	0.088	7.98E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	4/ 41 (9.8)	NE (NE, NE)	0.035	8.99E7	(0.00, NE)
	Endocrine status	Primary resistant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)		
Secondary resistant		1/127 (0.8)	NE (NE, NE)			

PT: Rash

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Estr. & Porgest. receptor status	Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 23 (8.7)	NE (NE, NE)	0.305	5.43E7	(0.00, NE)
	Secondary resistant		16/119 (13.4)	NE (NE, NE)	<0.001	17.71	(2.35, 133.52)
	Sensitive		4/ 20 (20.0)	NE (NE, NE)	0.039	8.75E7	(0.00, NE)
Prior chemotherapy use	Both positive	Placebo qd + Fulv	1/131 (0.8)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative		0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/118 (13.6)	NE (NE, NE)	<0.001	18.36	(2.44, 138.37)
	Positive Negative		6/ 46 (13.0)	NE (NE, NE)	0.020	7.34E7	(0.00, NE)
Line of adv. anti-cancer treatment	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	1/ 83 (1.2)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant		0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use		0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 78 (10.3)	NE (NE, NE)	0.021	7.91	(0.99, 63.35)
Presence of liver metastases	Neoadjuvant		4/ 24 (16.7)	NE (NE, NE)	0.057	7.33E7	(0.00, NE)
	No Prior Use		10/ 67 (14.9)	NE (NE, NE)	0.001	8.67E7	(0.00, NE)
	First Line	Placebo qd + Fulv	0/ 89 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/ 88 (13.6)	NE (NE, NE)	<0.001	3.24E7	(0.00, NE)
Presence of liver metastases	First Line		10/ 79 (12.7)	NE (NE, NE)	<0.001	3.34E7	(0.00, NE)
	Second Line	Placebo qd + Fulv	1/118 (0.8)	NE (NE, NE)			
	No		0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes						

PT: Rash

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/120 (11.7)	NE (NE, NE)	<0.001	14.22	(1.87, 108.14)
	Yes		8/ 49 (16.3)	NE (NE, NE)	0.003	3.39E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	1/103 (1.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/112 (14.3)	NE (NE, NE)	<0.001	15.45	(2.05, 116.47)
	Yes		6/ 57 (10.5)	NE (NE, NE)	0.007	3.64E7	(0.00, NE)
	< 3	Placebo qd + Fulv	1/112 (0.9)	NE (NE, NE)			
	>= 3		0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/121 (11.6)	NE (NE, NE)	<0.001	13.84	(1.82, 105.29)
	>= 3		8/ 48 (16.7)	NE (NE, NE)	0.001	1.05E8	(0.00, NE)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Exon 9		1/ 77 (1.3)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/ 92 (10.9)	NE (NE, NE)	0.004	2.53E7	(0.00, NE)
	Exon 9		12/ 68 (17.6)	NE (NE, NE)	<0.001	15.52	(2.02, 119.38)
	E542K	Placebo qd + Fulv	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E545X		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)			
	H1047X		0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 20 (15.0)	NE (NE, NE)	0.027	1.48E8	(0.00, NE)
	E545X		8/ 45 (17.8)	NE (NE, NE)	0.004	8.48E7	(0.00, NE)
	H1047X		10/ 92 (10.9)	NE (NE, NE)	0.004	2.53E7	(0.00, NE)

PT: Rash

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Positive	1/131 (0.8)	NE (NE, NE)				
Prior Tamoxifen Use	No	0/110 (0.0)	NE (NE, NE)		0.020	7.34E7	(0.00, NE)
	Yes	16/120 (13.3)	NE (NE, NE)		<0.001	18.11	(2.40, 136.52)
PTEN loss of expression	No	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Yes	14/109 (12.8)	NE (NE, NE)		<0.001	3.21E7	(0.00, NE)
Race Group 1	Asian	8/ 60 (13.3)	NE (NE, NE)		0.015	8.58	(1.07, 69.01)
	Other White Asian	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)				
Region 1	Asia	22/163 (13.5)	NE (NE, NE)		<0.001	21.95	(2.96, 162.90)
	Europe	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
Region 1	Asia	0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Europe	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)				
Region 1	Asia	0/108 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Europe	5/ 34 (14.7)	NE (NE, NE)		0.017	9.36E7	(0.00, NE)
Region 1	Asia	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Europe	17/117 (14.5)	NE (NE, NE)		<0.001	2.87E7	(0.00, NE)
Region 1	Asia	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Europe	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)				

PT: Rash

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Latin America	1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)					
North America	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)					
Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)					
Asia	3/ 32 (9.4)	NE (NE, NE)		0.062	9.52E7	(0.00, NE)	
	Alpelisib 300mg qd + Fulv						
Europe	14/ 86 (16.3)	NE (NE, NE)		<0.001	3.17E7	(0.00, NE)	
Latin America	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)		0.414	0.00	(0.00, NE)	
North America	1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)		0.157	2.08E8	(0.00, NE)	
Other	4/ 18 (22.2)	NE (NE, NE)		0.348	1.27E7	(0.00, NE)	
Prior inhibitor	CDK4/6	Placebo qd + Fulv	1/160 (0.6)	NE (NE, NE)			
	Prior use		0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	22/160 (13.8)	NE (NE, NE)	<0.001	23.15	(3.12, 171.78)
	Prior use		0/ 9 (0.0)	NE (NE, NE)			
Lung and/or metastases	Liver	Absent	1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE)			
		Placebo qd + Fulv					
	Present		0/ 85 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Absent	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/ 85 (15.3)	NE (NE, NE)	<0.001	13.75	(1.80, 105.08)
	Present		9/ 84 (10.7)	NE (NE, NE)	0.002	3.09E7	(0.00, NE)
Visceral disease	No	Placebo qd + Fulv	1/ 72 (1.4)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 99 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/ 76 (13.2)	NE (NE, NE)	0.008	9.71	(1.24, 75.88)
	Yes		12/ 93 (12.9)	NE (NE, NE)	<0.001	3.7E7	(0.00, NE)

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

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_10i.sas@@/main/6 23AUG20:06:40

Final

Table 11.4-10i
Time to first grade 3/4 adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Diarrhoea

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank	Cox model [a]	
				test [a]	Hazard	95% CI [d]
				--	--	--
				p-value	ratio [c]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + 1/ 88 (1.1)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Fulv	NE (NE, NE)			
	< 65 Years	Alpelisib 6/ 95 (6.3)	NE (NE, NE)	0.094	5.10	(0.61, 42.52)
	>= 65 Years	300mg qd + Fulv	NE (NE, NE)	0.008	8.1E7	(0.00, NE)
Age Group 2	< 75 Years	Placebo qd + 1/145 (0.7)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years	Fulv	NE (NE, NE)			
	< 75 Years	Alpelisib 10/149 (6.7)	NE (NE, NE)	0.014	8.55	(1.09, 66.89)
	>= 75 Years	300mg qd + Fulv	NE (7.8, NE)	0.047	1.14E8	(0.00, NE)
Bone lesions only	No	Placebo qd + 0/136 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes	Fulv	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 11/127 (8.7)	NE (NE, NE)	0.001	2.84E7	(0.00, NE)
	Yes	300mg qd + Fulv	NE (NE, NE)	0.647	1.74	(0.16, 19.19)
ECOG performance status	0	Placebo qd + 1/113 (0.9)	NE (NE, NE)			
	1	Fulv	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib 7/112 (6.3)	NE (NE, NE)	0.045	6.47	(0.79, 52.63)
	1	300mg qd + Fulv	NE (NE, NE)	0.012	8.8E7	(0.00, NE)

PT: Diarrhoea

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + Fulv	0/ 70 (0.0)	NE (NE, NE)	--	--	--
	First Line Endocrine Sensitive		0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metast atic treatment)		0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)		0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 68 (8.8)	NE (NE, NE)	0.016	7.92E7	(0.00, NE)
	First Line Endocrine Sensitive		2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)	0.203	6.76E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metast atic treatment)		3/ 24 (12.5)	NE (NE, NE)	0.110	7.74E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)		2/ 41 (4.9)	NE (NE, NE)	0.102	1.14E8	(0.00, NE)
Endocrine status	Primary resistant	Placebo qd + Fulv	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant		1/127 (0.8)	NE (NE, NE)			

PT: Diarrhoea

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Estr. & Porgest. receptor status	Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant	9/119 (7.6)	NE (NE, NE)	0.010	9.25	(1.17, 73.11)	
	Sensitive	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)	0.203	6.76E7	(0.00, NE)	
Prior chemotherapy use	Both positive	Placebo qd + Fulv	1/131 (0.8)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/118 (6.8)	NE (NE, NE)	0.018	8.24	(1.03, 66.00)
	Positive Negative	4/ 46 (8.7)	NE (NE, NE)	0.083	6.27E7	(0.00, NE)	
Line of adv. anti-cancer treatment	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	1/ 83 (1.2)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)				
	No Prior Use	0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 78 (10.3)	NE (NE, NE)	0.021	7.86	(0.98, 62.93)
Presence of liver metastases	Neoadjuvant	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)				
	No Prior Use	5/ 67 (7.5)	NE (NE, NE)	0.009	1.24E8	(0.00, NE)	
	First Line	Placebo qd + Fulv	0/ 89 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 88 (9.1)	NE (NE, NE)	0.007	2.77E7	(0.00, NE)
Presence of liver metastases	Second Line	5/ 79 (6.3)	NE (NE, NE)	0.029	7.67E7	(0.00, NE)	
	No	Placebo qd + Fulv	1/118 (0.8)	NE (NE, NE)			
	Yes	0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)				

PT: Diarrhoea

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/120 (6.7)	NE (NE, NE)	0.026	7.48	(0.94, 59.84)
	Yes		5/ 49 (10.2)	NE (15.4, NE)	0.038	7.17E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	1/103 (1.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/112 (8.0)	NE (NE, NE)	0.023	7.66	(0.97, 60.55)
	Yes		4/ 57 (7.0)	NE (NE, NE)	0.036	3.29E7	(0.00, NE)
	< 3	Placebo qd + Fulv	1/112 (0.9)	NE (NE, NE)			
	>= 3		0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/121 (7.4)	NE (NE, NE)	0.021	7.78	(0.98, 61.53)
	>= 3		4/ 48 (8.3)	NE (14.5, NE)	0.031	9.56E7	(0.00, NE)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Exon 9		1/ 77 (1.3)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 92 (8.7)	NE (NE, NE)	0.012	6.57E7	(0.00, NE)
	Exon 9		5/ 68 (7.4)	NE (NE, NE)	0.081	5.50	(0.64, 47.22)
	E542K	Placebo qd + Fulv	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E545X		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)			
	H1047X		0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)	0.060	1.68E8	(0.00, NE)
E545X		3/ 45 (6.7)	NE (NE, NE)	0.114	6.79E7	(0.00, NE)	
H1047X		8/ 92 (8.7)	NE (NE, NE)	0.012	6.57E7	(0.00, NE)	

PT: Diarrhoea

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + 0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Positive	Fulv	NE (NE, NE)				
Prior Tamoxifen Use	Negative	Alpelisib 300mg qd + Fulv 4/ 46 (8.7)	NE (NE, NE)		0.083	6.27E7	(0.00, NE)
	Positive	8/120 (6.7)	NE (NE, NE)		0.019	8.10	(1.01, 64.90)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + 0/110 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Yes	Fulv	NE (NE, NE)				
Race Group 1	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv 8/109 (7.3)	NE (NE, NE)		0.004	3.03E7	(0.00, NE)
	Yes	5/ 60 (8.3)	NE (NE, NE)		0.202	3.71	(0.43, 32.05)
Region 1	No	Placebo qd + 1/156 (0.6)	NE (NE, NE)				
	Yes	Fulv	NE (NE, NE)				
Other White Asian	Other White Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv 3/ 34 (8.8)	NE (NE, NE)		0.043	1.15E8	(0.00, NE)
	Other White Asia	1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)		0.190	1.59E8	(0.00, NE)
Other White Europe	Other White Europe	9/117 (7.7)	NE (NE, NE)		0.008	2.41E7	(0.00, NE)
	Other White Asia	Placebo qd + 0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				
Other White Europe	Other White Europe	Fulv	NE (NE, NE)				
	Other White Europe	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)				

PT: Diarrhoea

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Latin America	1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)				
North America	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)				
Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
Asia	Alpelisib 3/ 32 (9.4)	NE (NE, NE)		0.047	1.1E8	(0.00, NE)
	300mg qd + Fulv					
Europe	6/ 86 (7.0)	NE (NE, NE)		0.024	7.04E7	(0.00, NE)
Latin America	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)		0.232	0.00	(0.00, NE)
North America	2/ 19 (10.5)	NE (NE, NE)		0.225	6.4E7	(0.00, NE)
Other	2/ 18 (11.1)	NE (7.1, NE)		0.388	4.19E7	(0.00, NE)
Prior inhibitor	CDK4/6 No prior use	Placebo qd + 1/160 (0.6)	NE (NE, NE)			
	Fulv					
	Prior use	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	Alpelisib 13/160 (8.1)	NE (NE, NE)	0.002	12.28	(1.61, 93.92)
	300mg qd + Fulv					
Lung and/or Liver metastases	Prior use Absent	Placebo qd + 1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE)			
	Fulv					
	Present	0/ 85 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Absent	Alpelisib 6/ 85 (7.1)	NE (NE, NE)	0.074	5.55	(0.67, 46.17)
	300mg qd + Fulv					
Visceral disease	Present	7/ 84 (8.3)	NE (NE, NE)	0.009	2.86E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + 1/ 72 (1.4)	NE (NE, NE)			
	Fulv					
	Yes	0/ 99 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 5/ 76 (6.6)	NE (NE, NE)	0.145	4.33	(0.51, 37.09)
	300mg qd + Fulv					
	Yes	8/ 93 (8.6)	NE (NE, NE)	0.004	3.08E7	(0.00, NE)

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

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_10i.sas@@/main/6 23AUG20:06:40

Final

Table 11.4-10i
Time to first grade 3/4 adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Rash maculo-papular

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + 0/ 88 (0.0)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Fulv 0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 7/ 95 (7.4)	NE (NE, NE)	0.009	7.93E7	(0.00, NE)
	>= 65 Years	300mg qd + Fulv 8/ 74 (10.8)	NE (NE, NE)	0.002	3.52E7	(0.00, NE)
	< 75 Years	Placebo qd + 0/145 (0.0)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years	Fulv 0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 14/149 (9.4)	NE (NE, NE)	<0.001	8.31E7	(0.00, NE)
	>= 75 Years	300mg qd + Fulv 1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.334	7.52E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + 0/136 (0.0)	NE (NE, NE)			
ECOG performance status	Yes	Fulv 0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 8/127 (6.3)	NE (NE, NE)	0.002	9.38E7	(0.00, NE)
	0	300mg qd + Fulv 7/ 42 (16.7)	NE (NE, NE)	0.014	7.08E7	(0.00, NE)
	1	Placebo qd + 0/113 (0.0)	NE (NE, NE)			
0	1	Fulv 0/ 57 (0.0)	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib 13/112 (11.6)	NE (NE, NE)	<0.001	1.11E8	(0.00, NE)
	1	300mg qd + Fulv 2/ 56 (3.6)	NE (NE, NE)	0.133	9.19E7	(0.00, NE)

PT: Rash maculo-papular

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	0/ 70 (0.0)	NE (NE, NE)	--	--	--
	First Line Endocrine Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metast atic treatment)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	6/ 68 (8.8)	NE (NE, NE)	0.010	3.28E7	(0.00, NE)
	First Line Endocrine Sensitive	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)	0.177	7.44E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metast atic treatment)	2/ 24 (8.3)	NE (NE, NE)	0.183	1.96E8	(0.00, NE)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	5/ 41 (12.2)	NE (NE, NE)	0.011	1.18E8	(0.00, NE)
Endocrine status	Primary resistant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant	0/127 (0.0)	NE (NE, NE)			

PT: Rash maculo-papular

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Estr. & Porgest. receptor status	Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 23 (17.4)	NE (NE, NE)	0.151	8.43E7	(0.00, NE)
	Secondary resistant		9/119 (7.6)	NE (NE, NE)	0.002	3.08E7	(0.00, NE)
	Sensitive		2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)	0.177	7.44E7	(0.00, NE)
Prior chemotherapy use	Both positive	Placebo qd + Fulv	0/131 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative		0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/118 (6.8)	NE (NE, NE)	0.002	1.09E8	(0.00, NE)
	Positive Negative		6/ 46 (13.0)	NE (NE, NE)	0.014	8.52E7	(0.00, NE)
Line of adv. anti-cancer treatment	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant		0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use		0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 78 (7.7)	NE (NE, NE)	0.005	1.16E8	(0.00, NE)
Presence of liver metastases	Neoadjuvant		4/ 24 (16.7)	NE (NE, NE)	0.055	7.42E7	(0.00, NE)
	No Prior Use		5/ 67 (7.5)	NE (NE, NE)	0.038	7.06E7	(0.00, NE)
	First Line	Placebo qd + Fulv	0/ 89 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line		0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 88 (9.1)	NE (NE, NE)	0.004	3.16E7	(0.00, NE)
	Second Line		7/ 79 (8.9)	NE (NE, NE)	0.003	1.04E8	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	0/118 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)			

PT: Rash maculo-papular

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/120 (10.8)	NE (NE, NE)	<0.001	3.28E7	(0.00, NE)
	Yes		2/ 49 (4.1)	NE (NE, NE)	0.148	8.41E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	0/103 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/112 (8.9)	NE (NE, NE)	0.002	2.82E7	(0.00, NE)
	Yes		5/ 57 (8.8)	NE (NE, NE)	0.006	1.51E8	(0.00, NE)
	< 3	Placebo qd + Fulv	0/112 (0.0)	NE (NE, NE)			
	>= 3		0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/121 (9.9)	NE (NE, NE)	<0.001	7.6E7	(0.00, NE)
	>= 3		3/ 48 (6.3)	NE (NE, NE)	0.026	1.64E8	(0.00, NE)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Exon 9		0/ 77 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/ 92 (10.9)	NE (NE, NE)	<0.001	1.19E8	(0.00, NE)
	Exon 9		5/ 68 (7.4)	NE (NE, NE)	0.012	3.85E7	(0.00, NE)
	E542K	Placebo qd + Fulv	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E545X		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)			
	H1047X		0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.221	1.3E8	(0.00, NE)
	E545X		4/ 45 (8.9)	NE (NE, NE)	0.043	8.24E7	(0.00, NE)
	H1047X		10/ 92 (10.9)	NE (NE, NE)	<0.001	1.19E8	(0.00, NE)

PT: Rash maculo-papular

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + 0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Positive	Fulv	0/131 (0.0)	NE (NE, NE)			
Prior Tamoxifen Use	Negative	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 46 (13.0)	NE (NE, NE)	0.014	8.52E7	(0.00, NE)
	Positive	Placebo qd + Fulv	8/120 (6.7)	NE (NE, NE)	0.002	1.07E8	(0.00, NE)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + Fulv	0/110 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 61 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	2.95E7	(0.00, NE)
Race Group 1	No	Placebo qd + Fulv	11/109 (10.1)	NE (NE, NE)	<0.001	2.95E7	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 60 (6.7)	NE (NE, NE)	0.057	7.44E7	(0.00, NE)
Region 1	Asian	Placebo qd + Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other White Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/163 (8.6)	NE (NE, NE)	<0.001	3.1E7	(0.00, NE)
Region 1	Other White Asian	Placebo qd + Fulv	1/ 6 (16.7)	NE (0.4, NE)			
	Other White Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/108 (0.0)	NE (NE, NE)	0.003	1.08E8	(0.00, NE)
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	7/ 34 (20.6)	NE (NE, NE)	0.006	7.78E7	(0.00, NE)
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	8/117 (6.8)	NE (NE, NE)			
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Europe	Placebo qd + Fulv	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			

PT: Rash maculo-papular

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Latin America	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)					
North America	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)					
Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)					
Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 32 (21.9)	NE (NE, NE)	0.003	1.09E8	(0.00, NE)	
Europe	4/ 86 (4.7)	NE (NE, NE)		0.044	3E7	(0.00, NE)	
Latin America	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)					
North America	4/ 19 (21.1)	NE (NE, NE)		0.009	4.51E8	(0.00, NE)	
Other	0/ 18 (0.0)	NE (NE, NE)					
Prior inhibitor	CDK4/6 No prior use	Placebo qd + Fulv	0/160 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Prior use		0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/160 (7.5)	NE (NE, NE)	<0.001	3.07E7	(0.00, NE)
	Prior use		3/ 9 (33.3)	NE (0.4, NE)	0.043	1.15E8	(0.00, NE)
Lung and/or Liver metastases	Absent	Placebo qd + Fulv	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Present		0/ 85 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Absent	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 85 (9.4)	NE (NE, NE)	0.004	3.14E7	(0.00, NE)
	Present		7/ 84 (8.3)	NE (NE, NE)	0.005	9.39E7	(0.00, NE)
Visceral disease	No	Placebo qd + Fulv	0/ 72 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 99 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 76 (11.8)	NE (NE, NE)	0.004	3.08E7	(0.00, NE)
	Yes		6/ 93 (6.5)	NE (NE, NE)	0.009	3.4E7	(0.00, NE)

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

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_10i.sas@@/main/6 23AUG20:06:40

Final

Table 11.4-10i
Time to first grade 3/4 adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Weight decreased

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + 0/ 88 (0.0)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Fulv 0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 8/ 95 (8.4)	NE (NE, NE)	0.040	2.19E7	(0.00, NE)
	>= 65 Years	300mg qd + Fulv 1/ 74 (1.4)	NE (NE, NE)	0.306	8.45E7	(0.00, NE)
	< 75 Years	Placebo qd + 0/145 (0.0)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years	Fulv 0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 9/149 (6.0)	NE (NE, NE)	0.010	6.15E7	(0.00, NE)
	>= 75 Years	300mg qd + Fulv 0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Placebo qd + 0/136 (0.0)	NE (NE, NE)			
ECOG performance status	Yes	Fulv 0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 6/127 (4.7)	NE (NE, NE)	0.028	6.68E7	(0.00, NE)
	0	300mg qd + Fulv 3/ 42 (7.1)	NE (NE, NE)	0.151	5.91E7	(0.00, NE)
	1	Placebo qd + 0/113 (0.0)	NE (NE, NE)			
ECOG performance status	0	Fulv 0/ 57 (0.0)	NE (NE, NE)			
	1	Alpelisib 3/112 (2.7)	NE (NE, NE)	0.107	7.01E7	(0.00, NE)
	1	300mg qd + Fulv 6/ 56 (10.7)	NE (26.7, NE)	0.0501	5.85E7	(0.00, NE)

PT: Weight decreased

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	0/ 70 (0.0)	NE (NE, NE)	--	--	--
	First Line Endocrine Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	4/ 68 (5.9)	NE (NE, NE)	0.066	6.89E7	(0.00, NE)
	First Line Endocrine Sensitive	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.221	1.3E8	(0.00, NE)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)	0.564	3.85E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	3/ 41 (7.3)	NE (NE, NE)	0.280	3.49E7	(0.00, NE)
	Endocrine status					
Primary resistant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)				
Secondary resistant	0/127 (0.0)	NE (NE, NE)				

PT: Weight decreased

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
	Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 23 (8.7)	NE (7.4, NE)	0.527	4.19E7	(0.00, NE)
	Secondary resistant		6/119 (5.0)	NE (NE, NE)	0.032	6.58E7	(0.00, NE)
	Sensitive		1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.221	1.3E8	(0.00, NE)
Estr. & Porgest. receptor status	Both positive	Placebo qd + Fulv	0/131 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative		0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/118 (4.2)	NE (NE, NE)	0.027	2.9E7	(0.00, NE)
	Positive Negative		4/ 46 (8.7)	NE (26.7, NE)	0.281	5.37E7	(0.00, NE)
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant		0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use		0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 78 (3.8)	NE (NE, NE)	0.117	6.82E7	(0.00, NE)
	Neoadjuvant		3/ 24 (12.5)	NE (26.7, NE)	0.344	3.74E7	(0.00, NE)
	No Prior Use		3/ 67 (4.5)	NE (NE, NE)	0.147	6.87E7	(0.00, NE)
Line of adv. anti- cancer treatment	First Line	Placebo qd + Fulv	0/ 89 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line		0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 88 (5.7)	NE (NE, NE)	0.032	7.46E7	(0.00, NE)
	Second Line		4/ 79 (5.1)	NE (NE, NE)	0.091	6.09E7	(0.00, NE)
Presence of liver metastases	No	Placebo qd + Fulv	0/118 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)			

PT: Weight decreased

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/120 (5.8)	NE (NE, NE)	0.017	2.48E7	(0.00, NE)
	Yes		2/ 49 (4.1)	NE (NE, NE)	0.433	1.98E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	0/103 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/112 (4.5)	NE (NE, NE)	0.087	2.02E7	(0.00, NE)
	Yes		4/ 57 (7.0)	NE (NE, NE)	0.039	3.15E7	(0.00, NE)
	< 3	Placebo qd + Fulv	0/112 (0.0)	NE (NE, NE)			
	>= 3		0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/121 (5.8)	NE (NE, NE)	0.023	6.2E7	(0.00, NE)
	>= 3		2/ 48 (4.2)	NE (NE, NE)	0.183	7.17E7	(0.00, NE)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Exon 9		0/ 77 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 92 (6.5)	NE (NE, NE)	0.047	5.84E7	(0.00, NE)
	Exon 9		3/ 68 (4.4)	NE (NE, NE)	0.098	7.42E7	(0.00, NE)
	E542K	Placebo qd + Fulv	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E545X		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)			
	H1047X		0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E545X		3/ 45 (6.7)	NE (26.7, NE)	0.107	7.04E7	(0.00, NE)
	H1047X		6/ 92 (6.5)	NE (NE, NE)	0.047	5.84E7	(0.00, NE)

PT: Weight decreased

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + 0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Positive	Fulv	NE (NE, NE)			
Prior Tamoxifen Use	Negative	Alpelisib 300mg qd + Fulv	NE (26.7, NE)	0.281	5.37E7	(0.00, NE)
	Positive	5/120 (4.2)	NE (NE, NE)	0.030	2.81E7	(0.00, NE)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + 0/110 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes	Fulv	NE (NE, NE)			
Race Group 1	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	NE (NE, NE)	0.016	3.47E7	(0.00, NE)
	Yes	0/ 61 (0.0)	NE (NE, NE)			
Region 1	No	Placebo qd + 0/156 (0.0)	NE (NE, NE)	0.286	1.9E7	(0.00, NE)
	Yes	Fulv	NE (NE, NE)			
Other White Asian	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	NE (NE, NE)	0.006	6.82E7	(0.00, NE)
	Yes	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)			
Other White Asia	No	Placebo qd + 0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes	Fulv	NE (NE, NE)			
Other White Europe	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	NE (NE, NE)	0.059	9.75E7	(0.00, NE)
	Yes	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
Other White Europe	No	Placebo qd + 0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)	0.056	5.51E7	(0.00, NE)
	Yes	Fulv	NE (NE, NE)			
Other White Europe	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	NE (NE, NE)			
	Yes	0/ 108 (0.0)	NE (NE, NE)			
Other White Europe	No	Placebo qd + 0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes	Fulv	NE (NE, NE)			
Other White Europe	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	NE (NE, NE)			
	Yes	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)			
Other White Europe	No	Placebo qd + 0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes	Fulv	NE (NE, NE)			
Other White Europe	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	NE (NE, NE)			
	Yes	6/117 (5.1)	NE (NE, NE)			
Other White Europe	No	Placebo qd + 0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes	Fulv	NE (NE, NE)			
Other White Europe	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	NE (NE, NE)			
	Yes	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			

PT: Weight decreased

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Latin America	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)				
North America	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)				
Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
Asia	Alpelisib 3/ 32 (9.4)	NE (NE, NE)		0.066	9.15E7	(0.00, NE)
	300mg qd + Fulv					
Europe	4/ 86 (4.7)	NE (NE, NE)		0.085	6.24E7	(0.00, NE)
Latin America	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)				
North America	1/ 19 (5.3)	NE (10.2, NE)		0.480	4.71E7	(0.00, NE)
Other	1/ 18 (5.6)	NE (NE, NE)				
Prior inhibitor	CDK4/6 No prior use	Placebo qd + 0/160 (0.0)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	Prior use	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	Alpelisib 7/160 (4.4)	NE (NE, NE)	0.014	2.58E7	(0.00, NE)
		300mg qd + Fulv				
Lung and/or Liver metastases	Prior use Absent	2/ 9 (22.2)	NE (5.5, NE)	0.281	5.21E7	(0.00, NE)
		Placebo qd + 0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	Present	0/ 85 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Absent	Alpelisib 5/ 85 (5.9)	NE (NE, NE)	0.054	6.31E7	(0.00, NE)
		300mg qd + Fulv				
Visceral disease	Present	4/ 84 (4.8)	NE (NE, NE)	0.064	2.57E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + 0/ 72 (0.0)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	Yes	0/ 99 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 4/ 76 (5.3)	NE (NE, NE)	0.080	6.38E7	(0.00, NE)
		300mg qd + Fulv				
	Yes	5/ 93 (5.4)	NE (NE, NE)	0.064	2.57E7	(0.00, NE)

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

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_10i.sas@@/main/6 23AUG20:06:40

Final

Table 11.4-10i
Time to first grade 3/4 adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Hyperglycaemia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + 1/ 88 (1.1)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Fulv 0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 32/ 95 (33.7)	NE (27.6, NE)	<0.001	34.59	(4.72, 253.32)
	>= 65 Years	300mg qd + Fulv 30/ 74 (40.5)	NE (1.9, NE)	<0.001	1.12E8	(0.00, NE)
	< 75 Years	Placebo qd + 1/145 (0.7)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years	Fulv 0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 52/149 (34.9)	NE (NE, NE)	<0.001	60.18	(8.32, 435.46)
	>= 75 Years	300mg qd + Fulv 10/ 20 (50.0)	NE (0.5, NE)	<0.001	1.2E8	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + 1/136 (0.7)	NE (NE, NE)			
ECOG performance status	Yes	Fulv 0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 49/127 (38.6)	NE (NE, NE)	<0.001	64.31	(8.89, 465.39)
	0	300mg qd + Fulv 13/ 42 (31.0)	NE (27.6, NE)	<0.001	7.81E7	(0.00, NE)
	1	Placebo qd + 0/113 (0.0)	NE (NE, NE)			
0	1	Fulv 1/ 57 (1.8)	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib 38/112 (33.9)	NE (27.6, NE)	<0.001	3.49E7	(0.00, NE)
	1	300mg qd + Fulv 23/ 56 (41.1)	NE (1.1, NE)	<0.001	31.85	(4.28, 236.95)

PT: Hyperglycaemia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + Fulv	1/ 70 (1.4)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive		0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metast atic treatment)		0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)		0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	27/ 68 (39.7)	NE (4.6, NE)	<0.001	35.12	(4.76, 259.09)
	First Line Endocrine Sensitive		7/ 20 (35.0)	NE (0.5, NE)	0.005	9.47E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metast atic treatment)		5/ 24 (20.8)	NE (NE, NE)	0.027	7.94E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)		19/ 41 (46.3)	7.4 (0.6, NE)	<0.001	1.32E8	(0.00, NE)
Endocrine status	Primary resistant	Placebo qd + Fulv	1/ 22 (4.5)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant		0/127 (0.0)	NE (NE, NE)			

PT: Hyperglycaemia

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Estr. & Porgest. receptor status	Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 23 (26.1)	NE (NE, NE)	0.038	6.98	(0.83, 58.61)
	Secondary resistant		46/119 (38.7)	NE (27.6, NE)	<0.001	4.18E7	(0.00, NE)
	Sensitive		7/ 20 (35.0)	NE (0.5, NE)	0.005	9.47E7	(0.00, NE)
Prior chemotherapy use	Both positive	Placebo qd + Fulv	0/131 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative		1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)			
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	45/118 (38.1)	NE (7.4, NE)	<0.001	4.15E7	(0.00, NE)
	Positive Negative		15/ 46 (32.6)	NE (27.6, NE)	<0.001	14.57	(1.91, 111.27)
Line of adv. anti-cancer treatment	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant		1/ 22 (4.5)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use		0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	26/ 78 (33.3)	NE (NE, NE)	<0.001	9.86E7	(0.00, NE)
Presence of liver metastases	Neoadjuvant		10/ 24 (41.7)	27.6 (1.0, NE)	0.007	9.98	(1.27, 78.42)
	No Prior Use		26/ 67 (38.8)	NE (3.0, NE)	<0.001	1.06E8	(0.00, NE)
	First Line	Placebo qd + Fulv	1/ 89 (1.1)	NE (NE, NE)			
	Second Line		0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)			
Presence of liver metastases	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	34/ 88 (38.6)	NE (27.6, NE)	<0.001	42.08	(5.76, 307.68)
	Second Line		28/ 79 (35.4)	NE (NE, NE)	<0.001	1.03E8	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	1/118 (0.8)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)			

PT: Hyperglycaemia

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	41/120 (34.2)	NE (27.6, NE)	<0.001	48.21	(6.63, 350.47)
	Yes		21/ 49 (42.9)	NE (1.9, NE)	<0.001	4E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	1/103 (1.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	39/112 (34.8)	NE (27.6, NE)	<0.001	42.11	(5.79, 306.47)
	Yes		23/ 57 (40.4)	NE (1.9, NE)	<0.001	4.72E7	(0.00, NE)
	< 3	Placebo qd + Fulv	1/112 (0.9)	NE (NE, NE)			
	>= 3		0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	46/121 (38.0)	NE (27.6, NE)	<0.001	52.20	(7.20, 378.35)
	>= 3		16/ 48 (33.3)	NE (4.6, NE)	<0.001	1.16E8	(0.00, NE)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	1/ 80 (1.3)	NE (NE, NE)			
	Exon 9		0/ 77 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	30/ 92 (32.6)	NE (NE, NE)	<0.001	29.95	(4.08, 219.79)
	Exon 9		28/ 68 (41.2)	NE (4.1, NE)	<0.001	1.26E8	(0.00, NE)
	E542K	Placebo qd + Fulv	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E545X		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)			
	H1047X		1/ 80 (1.3)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 20 (40.0)	27.6 (1.9, 27.6)	<0.001	2.32E8	(0.00, NE)
	E545X		18/ 45 (40.0)	NE (0.7, NE)	<0.001	9.72E7	(0.00, NE)
	H1047X		30/ 92 (32.6)	NE (NE, NE)	<0.001	29.95	(4.08, 219.79)

PT: Hyperglycaemia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + 1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)				
	Positive	Fulv	0/131 (0.0)	NE (NE, NE)			
Prior Tamoxifen Use	Negative	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/ 46 (32.6)	NE (27.6, NE)	<0.001	14.57	(1.91, 111.27)
	Positive	Placebo qd + 47/120 (39.2)	NE (7.4, NE)	<0.001	4.1E7	(0.00, NE)	
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + 1/110 (0.9)	NE (NE, NE)				
	Yes	Fulv	0/ 61 (0.0)	NE (NE, NE)			
Race Group 1	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	45/109 (41.3)	NE (4.2, NE)	<0.001	57.68	(7.95, 418.53)
	Yes	Placebo qd + 17/ 60 (28.3)	NE (27.6, NE)	<0.001	8.42E7	(0.00, NE)	
Region 1	No	Placebo qd + 1/156 (0.6)	NE (NE, NE)				
	Yes	Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)			
Other White Asian	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	60/163 (36.8)	NE (27.6, NE)	<0.001	69.58	(9.64, 502.21)
	Yes	Placebo qd + 2/ 6 (33.3)	NE (0.3, NE)	0.062	1.64E8	(0.00, NE)	
Other White Asia	No	Placebo qd + 0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Yes	Fulv	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
Europe	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/ 34 (35.3)	NE (0.8, NE)	<0.001	1.07E8	(0.00, NE)
	Yes	Placebo qd + 10/ 17 (58.8)	1.0 (0.3, NE)	<0.001	1.16E8	(0.00, NE)	
Europe	No	Placebo qd + 40/117 (34.2)	NE (27.6, NE)	<0.001	43.22	(5.94, 314.49)	
	Yes	Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
Europe	No	Placebo qd + 0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Yes	Fulv	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			

PT: Hyperglycaemia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Log-rank test [a]		Cox model [a]	
			Time CI	p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Latin America	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)				
North America	1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)				
Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
Asia	Alpelisib 12/ 32 (37.5)	NE (0.7, NE)	<0.001	1.09E8	(0.00, NE)	
	300mg qd + Fulv					
Europe	31/ 86 (36.0)	NE (27.6, NE)	<0.001	9.54E7	(0.00, NE)	
Latin America	9/ 14 (64.3)	1.0 (0.3, NE)	<0.001	1.24E8	(0.00, NE)	
North America	4/ 19 (21.1)	NE (NE, NE)	0.105	5.18	(0.57, 47.06)	
Other	6/ 18 (33.3)	NE (1.9, NE)	0.061	6.03E7	(0.00, NE)	
Prior inhibitor	CDK4/6 No prior use	Placebo qd + 1/160 (0.6)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	Prior use	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	Alpelisib 60/160 (37.5)	NE (27.6, NE)	<0.001	73.95	(10.25, 533.77)
		300mg qd + Fulv				
Lung and/or Liver metastases	Prior use Absent	2/ 9 (22.2)	NE (0.3, NE)	0.118	1E8	(0.00, NE)
		Placebo qd + 1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	Present	0/ 85 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Absent	Alpelisib 28/ 85 (32.9)	NE (27.6, NE)	<0.001	32.91	(4.48, 241.93)
		300mg qd + Fulv				
Visceral disease	Present	34/ 84 (40.5)	NE (3.0, NE)	<0.001	3.9E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + 1/ 72 (1.4)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	Yes	0/ 99 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 24/ 76 (31.6)	NE (27.6, NE)	<0.001	26.45	(3.58, 195.62)
		300mg qd + Fulv				
	Yes	38/ 93 (40.9)	NE (4.1, NE)	<0.001	4.12E7	(0.00, NE)

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

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_10i.sas@@/main/6 23AUG20:06:40

Final

Table 11.4-10i
Time to first grade 3/4 adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Hypokalaemia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + 1/ 88 (1.1)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Fulv	NE (NE, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 1/ 95 (1.1)	NE (NE, NE)	0.902	0.84	(0.05, 13.43)
	>= 65 Years	300mg qd + Fulv	NE (NE, NE)	<0.001	9.2E7	(0.00, NE)
	< 75 Years	Placebo qd + 1/145 (0.7)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years	Fulv	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 8/149 (5.4)	NE (NE, NE)	0.046	6.38	(0.79, 51.46)
	>= 75 Years	300mg qd + Fulv	NE (6.5, NE)	0.042	1.2E8	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + 1/136 (0.7)	NE (NE, NE)			
ECOG performance status	Yes	Fulv	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 8/127 (6.3)	NE (NE, NE)	0.022	7.85	(0.98, 62.94)
	Yes	300mg qd + Fulv	NE (NE, NE)	0.110	2.55E7	(0.00, NE)
	0	Placebo qd + 0/113 (0.0)	NE (NE, NE)			
1	0	Fulv	NE (NE, NE)			
	1	Alpelisib 8/112 (7.1)	NE (NE, NE)	0.006	2.82E7	(0.00, NE)
0	300mg qd + Fulv	NE (NE, NE)	0.609	1.85	(0.17, 20.49)	
1	3/ 56 (5.4)	NE (NE, NE)				

PT: Hypokalaemia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	1/ 70 (1.4)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metast atic treatment)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	5/ 68 (7.4)	NE (NE, NE)	0.187	3.91	(0.44, 34.39)
	First Line Endocrine Sensitive	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.298	8.74E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metast atic treatment)	3/ 24 (12.5)	NE (NE, NE)	0.146	6.26E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	2/ 41 (4.9)	NE (NE, NE)	0.115	1.03E8	(0.00, NE)
	Endocrine status	Primary resistant	1/ 22 (4.5)	NE (NE, NE)		
Secondary resistant		0/127 (0.0)	NE (NE, NE)			

PT: Hypokalaemia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Estr. & Porgest. receptor status	Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)	0.371	0.00	(0.00, NE)
	Secondary resistant	10/119 (8.4)	NE (NE, NE)	0.002	7.93E7	(0.00, NE)	
	Sensitive	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.298	8.74E7	(0.00, NE)	
Prior chemotherapy use	Both positive	Placebo qd + Fulv	0/131 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)				
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/118 (6.8)	NE (NE, NE)	0.005	2.99E7	(0.00, NE)
	Positive Negative	3/ 46 (6.5)	NE (NE, NE)	0.733	1.51	(0.14, 16.72)	
Line of adv. anti-cancer treatment	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant	1/ 22 (4.5)	NE (NE, NE)				
	No Prior Use	0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 78 (7.7)	NE (NE, NE)	0.028	7.99E7	(0.00, NE)
Presence of liver metastases	Neoadjuvant	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)	0.317	0.00	(0.00, NE)	
	No Prior Use	5/ 67 (7.5)	NE (NE, NE)	0.016	9.55E7	(0.00, NE)	
	First Line	Placebo qd + Fulv	1/ 89 (1.1)	NE (NE, NE)			
	Second Line	0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)				
Presence of liver metastases	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 88 (6.8)	NE (NE, NE)	0.096	5.09	(0.61, 42.65)
	Second Line	5/ 79 (6.3)	NE (NE, NE)	0.032	7.67E7	(0.00, NE)	
	No	Placebo qd + Fulv	1/118 (0.8)	NE (NE, NE)			
	Yes	0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)				

PT: Hypokalaemia

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Log-rank	Cox model [a]	
					test [a]		
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/120 (7.5)	NE (NE, NE)	0.018	8.12	(1.02, 64.44)
	Yes		2/ 49 (4.1)	NE (25.8, NE)	0.269	5.41E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	1/103 (1.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/112 (8.0)	NE (NE, NE)	0.029	7.22	(0.91, 57.36)
	Yes		2/ 57 (3.5)	NE (NE, NE)	0.129	3.45E7	(0.00, NE)
	< 3	Placebo qd + Fulv	1/112 (0.9)	NE (NE, NE)			
	>= 3		0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/121 (7.4)	NE (NE, NE)	0.023	7.70	(0.97, 61.08)
	>= 3		2/ 48 (4.2)	NE (NE, NE)	0.157	8.04E7	(0.00, NE)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	1/ 80 (1.3)	NE (NE, NE)			
	Exon 9		0/ 77 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 92 (5.4)	NE (NE, NE)	0.202	3.69	(0.43, 31.63)
	Exon 9		5/ 68 (7.4)	NE (NE, NE)	0.032	9.3E7	(0.00, NE)
	E542K	Placebo qd + Fulv	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E545X		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)			
	H1047X		1/ 80 (1.3)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)			
	E545X		4/ 45 (8.9)	NE (NE, NE)	0.0496	7.77E7	(0.00, NE)
	H1047X		5/ 92 (5.4)	NE (NE, NE)	0.202	3.69	(0.43, 31.63)

PT: Hypokalaemia

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + 1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)				
	Positive	Fulv	NE (NE, NE)				
Prior Tamoxifen Use	Negative	Alpelisib 300mg qd + Fulv 3/ 46 (6.5)	NE (NE, NE)		0.733	1.51	(0.14, 16.72)
	Positive	8/120 (6.7)	NE (NE, NE)		0.006	2.96E7	(0.00, NE)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + 1/110 (0.9)	NE (NE, NE)				
	Yes	Fulv	NE (NE, NE)				
Race Group 1	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv 8/109 (7.3)	NE (NE, NE)		0.018	8.23	(1.03, 65.93)
	Yes	3/ 60 (5.0)	NE (NE, NE)		0.129	6.43E7	(0.00, NE)
Region 1	No	Placebo qd + 1/156 (0.6)	NE (NE, NE)				
	Yes	Fulv	NE (NE, NE)				
Other White Asian	Other White Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv 3/ 34 (8.8)	NE (NE, NE)		0.028	1.46E8	(0.00, NE)
	Other White Asia	8/117 (6.8)	NE (NE, NE)		0.070	5.63	(0.69, 46.08)
Other White Europe	Other White Europe	Placebo qd + 0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Other White Europe	Fulv	NE (NE, NE)				

PT: Hypokalaemia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Latin America	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)				
North America	1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)				
Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
Asia	Alpelisib 3/ 32 (9.4)	NE (NE, NE)		0.028	1.46E8	(0.00, NE)
	300mg qd + Fulv					
Europe	3/ 86 (3.5)	NE (NE, NE)		0.133	2.48E7	(0.00, NE)
Latin America	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)				
North America	5/ 19 (26.3)	NE (7.1, NE)		0.097	5.42	(0.59, 49.87)
Other	0/ 18 (0.0)	NE (NE, NE)				
Prior inhibitor	CDK4/6 No prior use	Placebo qd + 1/160 (0.6)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	Prior use	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	Alpelisib 10/160 (6.3)	NE (NE, NE)	0.009	9.38	(1.20, 73.41)
		300mg qd + Fulv				
Lung and/or Liver metastases	Prior use Absent	1/ 9 (11.1)	NE (7.1, NE)	0.480	1.28E8	(0.00, NE)
		Placebo qd + 1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	Present	0/ 85 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Absent	Alpelisib 8/ 85 (9.4)	NE (NE, NE)	0.028	7.37	(0.92, 59.13)
		300mg qd + Fulv				
Visceral disease	Present	3/ 84 (3.6)	NE (NE, NE)	0.115	2.55E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + 1/ 72 (1.4)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	Yes	0/ 99 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 8/ 76 (10.5)	NE (NE, NE)	0.032	7.04	(0.88, 56.41)
		300mg qd + Fulv				
	Yes	3/ 93 (3.2)	NE (NE, NE)	0.115	2.55E7	(0.00, NE)

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

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_10i.sas@@/main/6 23AUG20:06:40

Final

Table 11.4-11i
Time to first serious adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Hyperglycaemia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + 0/ 88 (0.0)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	>= 65 Years	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
	< 65 Years	Alpelisib 7/ 95 (7.4)	NE (NE, NE)	0.008	3.04E7	(0.00, NE)
		300mg qd + Fulv				
Age Group 2	>= 65 Years	10/ 74 (13.5)	NE (NE, NE)	<0.001	3.49E7	(0.00, NE)
	< 75 Years	Placebo qd + 0/145 (0.0)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	>= 75 Years	0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)			
	< 75 Years	Alpelisib 12/149 (8.1)	NE (NE, NE)	<0.001	2.96E7	(0.00, NE)
		300mg qd + Fulv				
Bone lesions only	>= 75 Years	5/ 20 (25.0)	NE (1.1, NE)	0.014	1.01E8	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + 0/136 (0.0)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	Yes	0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 14/127 (11.0)	NE (NE, NE)	<0.001	3.23E7	(0.00, NE)
		300mg qd + Fulv				
ECOG performance status	Yes	3/ 42 (7.1)	NE (NE, NE)	0.100	7.31E7	(0.00, NE)
	0	Placebo qd + 0/113 (0.0)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	1	0/ 57 (0.0)	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib 11/112 (9.8)	NE (NE, NE)	<0.001	3.06E7	(0.00, NE)
		300mg qd + Fulv				
	1	6/ 56 (10.7)	NE (NE, NE)	0.005	1.09E8	(0.00, NE)

PT: Hyperglycaemia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + Fulv	0/ 70 (0.0)	NE (NE, NE)	--	--	--
	First Line Endocrine Sensitive		0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metast atic treatment)		0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)		0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 68 (10.3)	NE (NE, NE)	0.005	8.97E7	(0.00, NE)
	First Line Endocrine Sensitive		2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)	0.177	7.44E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metast atic treatment)		1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)	0.298	8.74E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)		7/ 41 (17.1)	NE (20.2, NE)	0.005	9.17E7	(0.00, NE)
Endocrine status	Primary resistant	Placebo qd + Fulv	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant		0/127 (0.0)	NE (NE, NE)			

PT: Hyperglycaemia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
	Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 23 (8.7)	NE (NE, NE)	0.187	7.06E7	(0.00, NE)
	Secondary resistant		12/119 (10.1)	NE (NE, NE)	<0.001	3.23E7	(0.00, NE)
	Sensitive		2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)	0.177	7.44E7	(0.00, NE)
Estr. & Porgest. receptor status	Both positive	Placebo qd + Fulv	0/131 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative		0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/118 (11.9)	NE (NE, NE)	<0.001	3.5E7	(0.00, NE)
	Positive Negative		2/ 46 (4.3)	NE (NE, NE)	0.168	7.64E7	(0.00, NE)
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant		0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use		0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 78 (11.5)	NE (NE, NE)	0.002	3.14E7	(0.00, NE)
	Neoadjuvant		2/ 24 (8.3)	NE (NE, NE)	0.192	6.92E7	(0.00, NE)
	No Prior Use		6/ 67 (9.0)	NE (NE, NE)	0.009	9.42E7	(0.00, NE)
Line of adv. anti-cancer treatment	First Line	Placebo qd + Fulv	0/ 89 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line		0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 88 (10.2)	NE (NE, NE)	0.002	3.19E7	(0.00, NE)
	Second Line		8/ 79 (10.1)	NE (NE, NE)	0.005	2.94E7	(0.00, NE)
Presence of liver metastases	No	Placebo qd + Fulv	0/118 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)			

PT: Hyperglycaemia

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/120 (10.0)	NE (NE, NE)	<0.001	2.98E7	(0.00, NE)
	Yes		5/ 49 (10.2)	NE (NE, NE)	0.017	3.42E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	0/103 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/112 (8.9)	NE (NE, NE)	0.002	2.78E7	(0.00, NE)
	Yes		7/ 57 (12.3)	NE (NE, NE)	0.003	3.73E7	(0.00, NE)
	< 3	Placebo qd + Fulv	0/112 (0.0)	NE (NE, NE)			
	>= 3		0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/121 (10.7)	NE (NE, NE)	<0.001	2.83E7	(0.00, NE)
	>= 3		4/ 48 (8.3)	NE (NE, NE)	0.025	3.78E7	(0.00, NE)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Exon 9		0/ 77 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/ 92 (15.2)	NE (NE, NE)	<0.001	2.72E7	(0.00, NE)
	Exon 9		2/ 68 (2.9)	NE (NE, NE)	0.156	8.22E7	(0.00, NE)
	E542K	Placebo qd + Fulv	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E545X		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)			
	H1047X		0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E545X		2/ 45 (4.4)	NE (NE, NE)	0.205	6.73E7	(0.00, NE)
	H1047X		14/ 92 (15.2)	NE (NE, NE)	<0.001	2.72E7	(0.00, NE)

PT: Hyperglycaemia

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + 0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Positive	Fulv	NE (NE, NE)				
Prior Tamoxifen Use	Negative	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 46 (4.3)	NE (NE, NE)	0.168	7.64E7	(0.00, NE)
	Positive	Placebo qd + Fulv	15/120 (12.5)	NE (NE, NE)	<0.001	3.44E7	(0.00, NE)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + Fulv	0/110 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 61 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	3.36E7	(0.00, NE)
Race Group 1	No	Placebo qd + Fulv	2/ 60 (3.3)	NE (NE, NE)	0.184	7.14E7	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/163 (9.8)	NE (NE, NE)	<0.001	2.93E7	(0.00, NE)
Region 1	Asian	Placebo qd + Fulv	1/ 6 (16.7)	NE (0.3, NE)	0.221	1.3E8	(0.00, NE)
	Other White Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other White Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/108 (0.0)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 34 (11.8)	NE (20.2, NE)	0.042	8.35E7	(0.00, NE)
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 17 (23.5)	NE (1.4, NE)	0.027	1.09E8	(0.00, NE)
Region 1	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/117 (7.7)	NE (NE, NE)	0.004	2.79E7	(0.00, NE)
	Other White Europe	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Europe	Placebo qd + Fulv	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			

PT: Hyperglycaemia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
	Latin America	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)				
	North America	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 32 (12.5)	NE (20.2, NE)	0.041	8.38E7	(0.00, NE)
	Europe		9/ 86 (10.5)	NE (NE, NE)	0.002	3.15E7	(0.00, NE)
	Latin America		3/ 14 (21.4)	NE (1.1, NE)	0.066	1.04E8	(0.00, NE)
	North America		0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other		1/ 18 (5.6)	NE (NE, NE)	0.480	4.71E7	(0.00, NE)
Prior inhibitor	CDK4/6 No prior use	Placebo qd + Fulv	0/160 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Prior use No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	17/160 (10.6)	NE (NE, NE)	<0.001	3.12E7	(0.00, NE)
Lung and/or Liver metastases	Prior use Absent	Placebo qd + Fulv	0/ 9 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Present Absent	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 85 (8.2)	NE (NE, NE)	0.008	2.98E7	(0.00, NE)
Visceral disease	Present No	Placebo qd + Fulv	10/ 84 (11.9)	NE (NE, NE)	<0.001	3.22E7	(0.00, NE)
	Yes No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 76 (7.9)	NE (NE, NE)	0.018	2.77E7	(0.00, NE)
	Yes		11/ 93 (11.8)	NE (NE, NE)	<0.001	3.36E7	(0.00, NE)

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

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t114_11i.sas@@/main/5 23AUG20:06:55

Final

4.7.4.7.7 Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: 2. Datenschnitt

Table 11.3-1.i
Time to first GI toxicity by treatment in subgroup i
(Safety Set, PIK3CA mutant cohort)

Subgroup			Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Hazard ratio [c]	Cox model [a] 95% CI [d]
Age (<65 Years/=65 Years)	<65	Placebo qd + Fulv	30/ 88 (34.1)	NE (11.4, NE)			
	>=65		22/ 83 (26.5)	NE (NE, NE)			
	<65	Alpelisib 300mg qd + Fulv	71/ 95 (74.7)	1.4 (0.3, 2.2)	<0.001	3.19	(2.07, 4.94)
	>=65		58/ 74 (78.4)	0.5 (0.3, 1.3)	<0.001	4.62	(2.80, 7.60)
Bone lesions only	No	Placebo qd + Fulv	37/136 (27.2)	NE (19.3, NE)			
	Yes		15/ 35 (42.9)	NE (2.8, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	99/127 (78.0)	0.5 (0.3, 1.3)	<0.001	4.74	(3.22, 6.99)
	Yes		30/ 42 (71.4)	1.8 (0.5, 3.8)	0.007	2.30	(1.23, 4.29)
ECOG performance status	0	Placebo qd + Fulv	34/113 (30.1)	NE (17.8, NE)			
	1		18/ 57 (31.6)	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	84/112 (75.0)	0.6 (0.3, 1.5)	<0.001	4.42	(2.92, 6.71)
	1		44/ 56 (78.6)	1.0 (0.3, 2.8)	<0.001	3.13	(1.78, 5.49)
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + Fulv	22/ 70 (31.4)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive		2/ 19 (10.5)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)		7/ 23 (30.4)	17.8 (11.4, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)		14/ 45 (31.1)	NE (8.1, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	52/ 68 (76.5)	0.6 (0.3, 1.5)	<0.001	3.25	(1.96, 5.41)
	First Line Endocrine Sensitive		15/ 20 (75.0)	2.0 (0.4, 8.5)	<0.001	22.62	(2.94, 174.16)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)		18/ 24 (75.0)	0.8 (0.2, 6.5)	0.002	4.01	(1.56, 10.28)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)		36/ 41 (87.8)	0.3 (0.2, 0.8)	<0.001	7.13	(3.54, 14.34)
Endocrine Status	Primary resistant	Placebo qd + Fulv	12/ 22 (54.5)	1.8 (0.4, NE)			

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

Subgroup	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Estr. & Progest. receptor status	Secondary resistant	38/127 (29.9)	NE (17.8, NE)	0.708	1.17	(0.53, 2.59)
	Sensitive	2/ 19 (10.5)	NE (NE, NE)			
	Primary resistant	15/ 23 (65.2)	0.5 (0.2, NE)			
	Secondary resistant	94/119 (79.0)	0.5 (0.3, 1.3)			
Estr. & Progest. receptor status	Sensitive	15/ 20 (75.0)	2.0 (0.4, 8.5)	<0.001	4.20	(2.86, 6.16)
	Both positive	45/131 (34.4)	NE (17.8, NE)	<0.001	3.71	(2.56, 5.38)
	Positive Negative	7/ 38 (18.4)	NE (NE, NE)			
	Both positive	92/118 (78.0)	0.9 (0.3, 1.5)			
Positive Negative	34/ 46 (73.9)	0.7 (0.3, 1.8)				
Prior chemotherapy use	Adjuvant	26/ 83 (31.3)	NE (13.5, NE)	<0.001	6.53	(2.70, 15.75)
	Neoadjuvant	6/ 22 (27.3)	NE (2.3, NE)			
	No Prior Use	19/ 65 (29.2)	NE (19.3, NE)			
	Adjuvant	59/ 78 (75.6)	1.0 (0.4, 2.0)			
Line of adv. anti-cancer treatment	Neoadjuvant	15/ 24 (62.5)	1.5 (0.4, NE)	0.043	2.58	(0.99, 6.77)
	No Prior Use	55/ 67 (82.1)	0.3 (0.3, 1.4)	<0.001	5.88	(3.31, 10.45)
	First Line	24/ 89 (27.0)	NE (NE, NE)	<0.001	3.99	(2.48, 6.40)
	Second Line	27/ 81 (33.3)	NE (11.4, NE)			
First Line	67/ 88 (76.1)	1.2 (0.4, 1.8)				
Second Line	61/ 79 (77.2)	0.4 (0.3, 1.4)				
Presence of liver metastases	No	39/118 (33.1)	NE (17.8, NE)	<0.001	4.52	(2.80, 7.28)
	Yes	13/ 53 (24.5)	NE (NE, NE)			
	No	91/120 (75.8)	1.2 (0.4, 1.8)			
	Yes	38/ 49 (77.6)	0.3 (0.2, 1.3)			
Presence of lung metastases	No	37/103 (35.9)	NE (11.4, NE)	<0.001	4.49	(2.36, 8.52)
	Yes	15/ 68 (22.1)	NE (NE, NE)			
	No	87/112 (77.7)	1.2 (0.4, 1.7)			
	Yes	42/ 57 (73.7)	0.5 (0.3, 4.2)			
PIK4CA Mutation by location	Exon 9	24/ 80 (30.0)	NE (NE, NE)	<0.001	5.83	(3.15, 10.78)
	Exon 20	24/ 77 (31.2)	NE (17.8, NE)			
	Exon 20	72/ 92 (78.3)	0.5 (0.3, 1.4)			
	Exon 9	49/ 68 (72.1)	1.7 (0.5, 3.7)			
PIK3CA Mutation	E542K	10/ 29 (34.5)	19.3 (5.4, NE)	<0.001	3.42	(2.07, 5.63)

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank	Cox model [a]		
				test [a]	Hazard	95% CI [d]	
				p-value	ratio [c]		
Progesterone receptor status	E545X	12/ 43 (27.9)	NE (17.8, NE)				
	H1047X	24/ 80 (30.0)	NE (NE, NE)				
	E542K						
		Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/ 20 (60.0)	6.5 (0.3, 8.5)	0.160	1.87	(0.77, 4.56)
		E545X	34/ 45 (75.6)	1.3 (0.4, 2.5)	<0.001	4.34	(2.22, 8.47)
		H1047X	72/ 92 (78.3)	0.5 (0.3, 1.4)	<0.001	4.65	(2.83, 7.62)
		Negative	7/ 38 (18.4)	NE (NE, NE)			
		Positive	45/131 (34.4)	NE (17.8, NE)			
		Negative	Alpelisib 300mg qd + Fulv	34/ 46 (73.9)	0.7 (0.3, 1.8)	<0.001	6.53
Prior Tamoxifen use	Positive	92/120 (76.7)	1.0 (0.3, 1.6)	<0.001	3.61	(2.49, 5.23)	
	No	Placebo qd + Fulv	33/110 (30.0)	NE (19.3, NE)			
	Yes	19/ 61 (31.1)	NE (11.4, NE)				
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	85/109 (78.0)	0.5 (0.3, 1.4)	<0.001	4.56	(2.99, 6.95)
PTEN loss of expression	Yes	44/ 60 (73.3)	1.4 (0.4, 3.8)	<0.001	3.26	(1.87, 5.68)	
	No	Placebo qd + Fulv	48/156 (30.8)	NE (NE, NE)			
	Yes	3/ 14 (21.4)	NE (11.4, NE)				
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	124/163 (76.1)	0.9 (0.4, 1.5)	<0.001	3.97	(2.82, 5.58)
Race	Yes	5/ 6 (83.3)	1.1 (0.2, 27.3)	0.055	5.43	(0.83, 35.74)	
	Asian	Placebo qd + Fulv	6/ 40 (15.0)	NE (NE, NE)			
	Black or African American	3/ 3 (100)	1.8 (0.6, 2.8)				
	Other	7/ 20 (35.0)	NE (0.5, NE)				
	White	36/108 (33.3)	NE (11.4, NE)				
	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	27/ 34 (79.4)	0.4 (0.2, 2.2)	<0.001	12.05	(4.52, 32.10)
Region	Black or African American	0/ 1 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Other	14/ 17 (82.4)	0.5 (0.0, 2.8)	0.002	4.74	(1.70, 13.27)	
	White	88/117 (75.2)	1.3 (0.4, 1.8)	<0.001	3.24	(2.18, 4.80)	
	Asia	Placebo qd + Fulv	5/ 38 (13.2)	NE (NE, NE)			
	Europe	27/ 86 (31.4)	NE (19.3, NE)				
	Latin America	5/ 17 (29.4)	NE (5.7, NE)				
	North America	12/ 24 (50.0)	13.5 (1.4, NE)				
	Other	3/ 6 (50.0)	17.8 (0.1, 17.8)				
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	25/ 32 (78.1)	0.5 (0.2, 3.8)	<0.001	14.49	(4.91, 42.74)
	Europe	63/ 86 (73.3)	1.4 (0.4, 2.5)	<0.001	3.13	(1.98, 4.93)	
Latin America	10/ 14 (71.4)	3.8 (0.9, 27.3)	0.051	2.96	(0.95, 9.15)		
North America	17/ 19 (89.5)	0.3 (0.2, 1.2)	<0.001	4.39	(1.81, 10.68)		
Other	14/ 18 (77.8)	0.2 (0.1, 1.4)	0.134	3.15	(0.65, 15.17)		

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

Subgroup			Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Prior CDK4/6 inhibitor	No prior use	Placebo qd + Fulv	47/160 (29.4)	NE (NE, NE)			
	Prior use		5/ 11 (45.5)	NE (0.3, NE)			
	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	120/160 (75.0)	1.0 (0.4, 1.6)	<0.001	4.03	(2.87, 5.68)
Presence of lung and/or liver metastases	Prior use	Placebo qd + Fulv	9/ 9 (100)	0.1 (0.0, 4.6)	0.047	3.19	(0.97, 10.50)
	Absent		32/ 86 (37.2)	NE (8.1, NE)			
	Present	Alpelisib 300mg qd + Fulv	20/ 85 (23.5)	NE (NE, NE)	<0.001	3.26	(2.12, 5.00)
Visceral disease	Absent		66/ 85 (77.6)	1.2 (0.4, 1.8)	<0.001	5.12	(3.07, 8.54)
	Present	Placebo qd + Fulv	63/ 84 (75.0)	0.5 (0.3, 1.4)	<0.001	2.98	(1.88, 4.72)
	No		28/ 72 (38.9)	NE (8.1, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	24/ 99 (24.2)	NE (NE, NE)	<0.001	5.06	(3.15, 8.11)
	No		58/ 76 (76.3)	1.4 (0.4, 2.0)	<0.001		
	Yes		71/ 93 (76.3)	0.5 (0.3, 1.3)	<0.001		

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.

[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.

[c] Hazard Ratio of Alpelisib combination versus reference placebo arm

[d] Based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t113_01i.sas@@/main/2 06MAY20:05:48

Final

Table 11.3-2.i
Time to first grade 3/4 AESI GI toxicity by treatment in subgroup i
(Safety Set, PIK3CA mutant cohort)

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c] 95% CI [d]
Age (<65 Years/=65 Years)	<65	Placebo qd + Fulv	1/ 88 (1.1)	NE (NE, NE)	
	>=65	Placebo qd + Fulv	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)	
	<65	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 95 (6.3)	NE (NE, NE)	0.094 5.10 (0.61, 42.52)
	>=65	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/ 74 (13.5)	NE (NE, NE)	0.001 8.48E7 (0.00, NE)
Age (<75 Years/=75 Years)	<75	Placebo qd + Fulv	1/145 (0.7)	NE (NE, NE)	
	>=75	Placebo qd + Fulv	0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)	
	<75	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/149 (8.1)	NE (NE, NE)	0.006 10.14 (1.32, 78.22)
	>=75	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 20 (20.0)	NE (5.5, NE)	0.016 1.32E8 (0.00, NE)
Bone lesions only	No	Placebo qd + Fulv	0/136 (0.0)	NE (NE, NE)	
	Yes	Placebo qd + Fulv	1/ 35 (2.9)	NE (NE, NE)	
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/127 (10.2)	NE (NE, NE)	<0.001 2.89E7 (0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 42 (7.1)	NE (NE, NE)	0.388 2.61 (0.27, 25.11)
ECOG performance status	0	Placebo qd + Fulv	1/113 (0.9)	NE (NE, NE)	
	1	Placebo qd + Fulv	0/ 57 (0.0)	NE (NE, NE)	
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/112 (6.3)	NE (NE, NE)	0.045 6.47 (0.79, 52.63)
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 56 (16.1)	NE (NE, NE)	0.003 9.17E7 (0.00, NE)
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + Fulv	0/ 70 (0.0)	NE (NE, NE)	
	First Line Endocrine Sensitive	Placebo qd + Fulv	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)	
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	Placebo qd + Fulv	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)	
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	Placebo qd + Fulv	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)	
	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 68 (10.3)	NE (NE, NE)	0.009 7.83E7 (0.00, NE)
	First Line Endocrine Sensitive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)	0.203 6.76E7 (0.00, NE)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 24 (16.7)	NE (9.2, NE)	0.059 7.82E7 (0.00, NE)

Subgroup	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	3/ 41 (7.3)	NE (NE, NE)	0.052	1.06E8	(0.00, NE)
Endocrine Status	Primary resistant	Placebo qd + Fulv 0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant	1/127 (0.8)	NE (NE, NE)			
	Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv 0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
Estr. & Progest. receptor status	Secondary resistant	12/119 (10.1)	NE (NE, NE)	0.002	12.57	(1.63, 96.74)
	Sensitive	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)	0.203	6.76E7	(0.00, NE)
	Both positive	Placebo qd + Fulv 1/131 (0.8)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
Prior chemotherapy use	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv 9/118 (7.6)	NE (NE, NE)	0.010	9.35	(1.18, 73.89)
	Positive Negative	6/ 46 (13.0)	NE (NE, NE)	0.049	6.46E7	(0.00, NE)
	Adjuvant	Placebo qd + Fulv 1/ 83 (1.2)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
Line of adv. anti-cancer treatment	No Prior Use	0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv 10/ 78 (12.8)	NE (NE, NE)	0.012	8.94	(1.13, 70.65)
	Neoadjuvant	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use	6/ 67 (9.0)	NE (NE, NE)	0.005	1.14E8	(0.00, NE)
Presence of liver metastases	First Line	Placebo qd + Fulv 0/ 89 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line	0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv 9/ 88 (10.2)	NE (NE, NE)	0.004	2.78E7	(0.00, NE)
	Second Line	7/ 79 (8.9)	NE (NE, NE)	0.012	7.41E7	(0.00, NE)
Presence of lung metastases	No	Placebo qd + Fulv 1/118 (0.8)	NE (NE, NE)			
	Yes	0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv 11/120 (9.2)	NE (NE, NE)	0.007	9.91	(1.27, 77.02)
	Yes	5/ 49 (10.2)	NE (15.4, NE)	0.038	7.17E7	(0.00, NE)
Presence of lung metastases	No	Placebo qd + Fulv 1/103 (1.0)	NE (NE, NE)			
	Yes	0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv 11/112 (9.8)	NE (NE, NE)	0.012	8.89	(1.14, 69.20)

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank	Cox model [a]	
				test [a]	Hazard	95% CI [d]
				p-value	ratio [c]	
				--	--	
Number of metastatic sites	Yes	5/ 57 (8.8)	NE (NE, NE)	0.017	3.38E7	(0.00, NE)
	< 3	Placebo qd + Fulv 1/112 (0.9)	NE (NE, NE)			
	>= 3	0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg 11/121 (9.1)	NE (NE, NE)	0.009	9.28	(1.20, 72.06)
	>= 3	qd + Fulv				
	Exon 20	Placebo qd + Fulv 5/ 48 (10.4)	NE (14.5, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 9	Placebo qd + Fulv 0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)	0.015	9.61E7	(0.00, NE)
	E542K	1/ 77 (1.3)	NE (NE, NE)			
	E545X	Alpelisib 300mg 10/ 92 (10.9)	NE (NE, NE)			
Progesteron receptor status	Exon 9	qd + Fulv 6/ 68 (8.8)	NE (NE, NE)	0.004	2.46E7	(0.00, NE)
	H1047X	Placebo qd + Fulv 0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E542K	0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E545X	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)			
	H1047X	Alpelisib 300mg 3/ 20 (15.0)	NE (NE, NE)			
Prior Tamoxifen use	Positive	qd + Fulv 3/ 45 (6.7)	NE (NE, NE)	0.081	5.50	(0.64, 47.22)
	Negative	Placebo qd + Fulv 10/ 92 (10.9)	NE (NE, NE)			
	Negative	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
PTEN loss of expression	Positive	Alpelisib 300mg 6/ 46 (13.0)	NE (NE, NE)	0.049	6.46E7	(0.00, NE)
	Negative	qd + Fulv				
	Yes	Placebo qd + Fulv 9/120 (7.5)	NE (NE, NE)			
Race	No	Placebo qd + Fulv 0/110 (0.0)	NE (NE, NE)	0.010	9.21	(1.16, 72.79)
	Yes	1/ 61 (1.6)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg 9/109 (8.3)	NE (NE, NE)			
Race	Yes	qd + Fulv 7/ 60 (11.7)	NE (NE, NE)	0.002	3.09E7	(0.00, NE)
	Asian	Placebo qd + Fulv 1/156 (0.6)	NE (NE, NE)			
	Black or African American	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)			
Race	Other	Alpelisib 300mg 16/163 (9.8)	NE (NE, NE)	<0.001	14.36	(1.90, 108.38)
	Yes	qd + Fulv 0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Asian	Placebo qd + Fulv 0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)			
Race	Black or African American	1/ 3 (33.3)	NE (2.8, NE)			
	Other	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			

Subgroup	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank	Cox model [a]		
			test [a]	Hazard	95% CI [d]	
			p-value	ratio [c]		
Region	White	0/108 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Asian	4/ 34 (11.8)	NE (NE, NE)	0.023	1.07E8	(0.00, NE)
	Black or African American	0/ 1 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other	2/ 17 (11.8)	NE (NE, NE)	0.130	1.01E8	(0.00, NE)
	White	10/117 (8.5)	NE (NE, NE)	0.008	2.41E7	(0.00, NE)
	Asia	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Europe	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Latin America	1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)			
	North America	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
Prior CDK4/6 inhibitor	Asia	4/ 32 (12.5)	NE (NE, NE)	0.025	1.03E8	(0.00, NE)
	Europe	7/ 86 (8.1)	NE (NE, NE)	0.013	7.19E7	(0.00, NE)
	Latin America	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)	0.232	0.00	(0.00, NE)
	North America	3/ 19 (15.8)	NE (7.0, NE)	0.225	6.4E7	(0.00, NE)
	Other	2/ 18 (11.1)	NE (7.1, NE)	0.388	4.19E7	(0.00, NE)
	No prior use	1/160 (0.6)	NE (NE, NE)			
	Prior use	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	15/160 (9.4)	NE (NE, NE)	<0.001	14.43	(1.91, 109.30)
	Prior use	1/ 9 (11.1)	NE (7.0, NE)	0.480	1.28E8	(0.00, NE)
	Presence of lung and/or liver metastases	Absent	1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE)		
Present		0/ 85 (0.0)	NE (NE, NE)			
Absent		8/ 85 (9.4)	NE (NE, NE)	0.031	7.11	(0.89, 57.09)
Present		8/ 84 (9.5)	NE (NE, NE)	0.005	2.92E7	(0.00, NE)
Visceral disease	No	1/ 72 (1.4)	NE (NE, NE)			
	Yes	0/ 99 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	7/ 76 (9.2)	NE (NE, NE)	0.063	5.80	(0.71, 47.35)
	Yes	9/ 93 (9.7)	NE (NE, NE)	0.002	3.11E7	(0.00, NE)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.

[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.

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

[c] Hazard Ratio of Alpelisib combination versus reference placebo arm

[d] Based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t113_02i.sas@@/main/2 06MAY20:05:49

Final

Table 11.3-4.i
Time to first AESI 'Hyperglycaemia' by treatment in subgroup i
 (Safety Set, PIK3CA mutant cohort)

Subgroup			Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age (<65 Years/=65 Years)	<65	Placebo qd + Fulv	10/ 88 (11.4)	NE (NE, NE)			
	>=65		7/ 83 (8.4)	NE (NE, NE)			
	<65	Alpelisib 300mg qd + Fulv	69/ 95 (72.6)	1.0 (0.5, 2.8)	<0.001	10.07	(5.16, 19.65)
	>=65		47/ 74 (63.5)	0.9 (0.3, 4.2)	<0.001	13.66	(5.80, 32.16)
Age (<75 Years/=75 Years)	<75	Placebo qd + Fulv	16/145 (11.0)	NE (NE, NE)			
	>=75		1/ 26 (3.8)	NE (NE, NE)			
	<75	Alpelisib 300mg qd + Fulv	102/149 (68.5)	1.0 (0.5, 2.8)	<0.001	9.49	(5.59, 16.12)
	>=75		14/ 20 (70.0)	0.4 (0.3, 6.5)	<0.001	29.17	(3.76, 226.55)
Bone lesions only	No	Placebo qd + Fulv	14/136 (10.3)	NE (NE, NE)			
	Yes		3/ 35 (8.6)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	88/127 (69.3)	0.8 (0.5, 1.4)	<0.001	10.75	(6.09, 18.96)
	Yes		28/ 42 (66.7)	2.8 (0.5, 6.5)	<0.001	12.54	(3.74, 41.97)
ECOG performance status	0	Placebo qd + Fulv	10/113 (8.8)	NE (NE, NE)			
	1		6/ 57 (10.5)	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	75/112 (67.0)	1.4 (0.5, 3.7)	<0.001	11.40	(5.87, 22.15)
	1		40/ 56 (71.4)	0.5 (0.3, 1.3)	<0.001	11.91	(4.98, 28.51)
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + Fulv	7/ 70 (10.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive		0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			

Subgroup	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank	Cox model [a]	
			test [a]	Hazard	95% CI [d]
			p-value	ratio [c]	
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	3/ 23 (13.0)	NE (NE, NE)	--	--
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	5/ 45 (11.1)	NE (NE, NE)		
	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg 47/ 68 (69.1)	1.4 (0.5, 4.6)	<0.001	10.34 (4.64, 23.04)
	First Line Endocrine Sensitive	qd + Fulv 15/ 20 (75.0)	0.7 (0.3, 2.8)	<0.001	1.51E8 (0.00, NE)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	16/ 24 (66.7)	0.9 (0.3, 29.6)	<0.001	6.29 (1.80, 21.93)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	31/ 41 (75.6)	0.5 (0.3, 2.7)	<0.001	15.47 (5.34, 44.82)
Endocrine Status	Primary resistant	Placebo qd + Fulv 3/ 22 (13.6)	NE (NE, NE)		
	Secondary resistant	14/127 (11.0)	NE (NE, NE)		
	Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Primary resistant	Alpelisib 300mg 13/ 23 (56.5)	1.0 (0.3, NE)	0.004	5.22 (1.46, 18.66)
	Secondary resistant	qd + Fulv 83/119 (69.7)	1.0 (0.5, 2.8)	<0.001	10.14 (5.72, 17.96)
Estr. & Progest. receptor status	Sensitive	15/ 20 (75.0)	0.7 (0.3, 2.8)	<0.001	1.51E8 (0.00, NE)
	Both positive	Placebo qd + Fulv 14/131 (10.7)	NE (NE, NE)		
	Positive Negative	3/ 38 (7.9)	NE (NE, NE)		
	Both positive	Alpelisib 300mg 78/118 (66.1)	0.6 (0.5, 2.7)	<0.001	9.46 (5.34, 16.77)
	Positive Negative	qd + Fulv 35/ 46 (76.1)	1.2 (0.5, 3.7)	<0.001	16.67 (5.06, 54.87)
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + Fulv 10/ 83 (12.0)	NE (NE, NE)		
	Neoadjuvant	4/ 22 (18.2)	NE (NE, NE)		
	No Prior Use	3/ 65 (4.6)	NE (NE, NE)		
	Adjuvant	Alpelisib 300mg 56/ 78 (71.8)	1.0 (0.5, 2.8)	<0.001	10.20 (5.03, 20.70)
	Neoadjuvant	qd + Fulv 15/ 24 (62.5)	1.6 (0.3, 27.6)	0.007	4.01 (1.33, 12.16)
Line of adv. anti-cancer treatment	No Prior Use	45/ 67 (67.2)	0.5 (0.5, 2.8)	<0.001	24.55 (7.58, 79.56)
	First Line	Placebo qd + Fulv 7/ 89 (7.9)	NE (NE, NE)		
	Second Line	10/ 81 (12.3)	NE (NE, NE)		
	First Line	Alpelisib 300mg 62/ 88 (70.5)	1.3 (0.5, 2.8)	<0.001	14.16 (6.44, 31.12)
	Second Line	qd + Fulv 54/ 79 (68.4)	0.5 (0.5, 2.8)	<0.001	8.83 (4.46, 17.46)

Subgroup			Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of liver metastases	No	Placebo qd + Fulv	15/118 (12.7)	NE (NE, NE)			
	Yes		2/ 53 (3.8)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	82/120 (68.3)	1.0 (0.5, 2.8)	<0.001	8.58	(4.93, 14.94)
	Yes		34/ 49 (69.4)	0.9 (0.5, 2.7)	<0.001	28.68	(6.86, 119.87)
Presence of lung metastases	No	Placebo qd + Fulv	11/103 (10.7)	NE (NE, NE)			
	Yes		6/ 68 (8.8)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	77/112 (68.8)	1.4 (0.5, 3.7)	<0.001	10.12	(5.36, 19.11)
	Yes		39/ 57 (68.4)	0.5 (0.4, 1.0)	<0.001	14.51	(5.71, 36.89)
Number of metastatic sites	< 3	Placebo qd + Fulv	12/112 (10.7)	NE (NE, NE)			
	>= 3		5/ 59 (8.5)	NE (NE, NE)			
	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	87/121 (71.9)	1.0 (0.5, 2.8)	<0.001	11.53	(6.27, 21.21)
	>= 3		29/ 48 (60.4)	0.9 (0.3, NE)	<0.001	12.07	(4.23, 34.43)
PIK4CA Mutation by location	Exon 20	Placebo qd + Fulv	9/ 80 (11.3)	NE (NE, NE)			
	Exon 9		7/ 77 (9.1)	NE (NE, NE)			
	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	64/ 92 (69.6)	1.0 (0.5, 1.4)	<0.001	9.76	(4.82, 19.74)
	Exon 9		47/ 68 (69.1)	1.0 (0.5, 3.7)	<0.001	12.96	(5.80, 28.94)
PIK3CA Mutation	E542K	Placebo qd + Fulv	4/ 29 (13.8)	NE (NE, NE)			
	E545X		3/ 43 (7.0)	NE (NE, NE)			
	H1047X	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 80 (11.3)	NE (NE, NE)	0.002	5.29	(1.66, 16.86)
	E542K		11/ 20 (55.0)	5.5 (0.3, 27.6)			
	E545X		33/ 45 (73.3)	0.9 (0.5, 2.8)	<0.001	26.20	(6.23, 110.26)
	H1047X		64/ 92 (69.6)	1.0 (0.5, 1.4)	<0.001	9.76	(4.82, 19.74)
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	3/ 38 (7.9)	NE (NE, NE)			
	Positive		14/131 (10.7)	NE (NE, NE)			
	Negative	Alpelisib 300mg qd + Fulv	35/ 46 (76.1)	1.2 (0.5, 3.7)	<0.001	16.67	(5.06, 54.87)
	Positive		80/120 (66.7)	0.6 (0.5, 1.6)	<0.001	9.62	(5.43, 17.03)
Prior Tamoxifen use	No	Placebo qd + Fulv	9/110 (8.2)	NE (NE, NE)			
	Yes		8/ 61 (13.1)	NE (NE, NE)			

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

Subgroup			Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank	Cox model [a]
					test [a]	
					p-value	Hazard ratio [c] 95% CI [d]
PTEN loss of expression	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	80/109 (73.4)	0.5 (0.5, 1.4)	<0.001	16.70 (8.27, 33.74)
	Yes		36/ 60 (60.0)	1.4 (0.5, 29.6)	<0.001	5.51 (2.55, 11.89)
	No	Placebo qd + Fulv	17/156 (10.9)	NE (NE, NE)		
	Yes		0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)		
Race	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	110/163 (67.5)	1.0 (0.5, 2.8)	<0.001	9.66 (5.78, 16.15)
	Yes		6/ 6 (100)	0.5 (0.3, 5.5)	<0.001	1.39E9 (0.00, NE)
	Asian	Placebo qd + Fulv	3/ 40 (7.5)	NE (NE, NE)		
	Black or African American		1/ 3 (33.3)	NE (0.5, NE)		
	Other		3/ 20 (15.0)	NE (8.3, NE)		
	White		10/108 (9.3)	NE (NE, NE)		
	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	26/ 34 (76.5)	0.5 (0.3, 2.8)	<0.001	17.85 (5.32, 59.85)
Prior CDK4/6 inhibitor	Black or African American		0/ 1 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Other		13/ 17 (76.5)	0.3 (0.3, 1.0)	<0.001	11.03 (2.43, 49.99)
	White		77/117 (65.8)	1.4 (0.9, 3.7)	<0.001	10.55 (5.44, 20.45)
	No prior use	Placebo qd + Fulv	16/160 (10.0)	NE (NE, NE)		
	Prior use		1/ 11 (9.1)	NE (NE, NE)		
Presence of lung and/or liver metastases	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	111/160 (69.4)	1.0 (0.5, 2.7)	<0.001	11.15 (6.58, 18.90)
	Prior use		5/ 9 (55.6)	0.5 (0.3, NE)	0.025	7.93 (0.92, 68.70)
	Absent	Placebo qd + Fulv	12/ 86 (14.0)	NE (NE, NE)		
Visceral disease	Present		5/ 85 (5.9)	NE (NE, NE)		
	Absent	Alpelisib 300mg qd + Fulv	59/ 85 (69.4)	1.4 (0.5, 3.7)	<0.001	7.81 (4.17, 14.60)
	Present		57/ 84 (67.9)	0.6 (0.5, 1.3)	<0.001	18.53 (7.40, 46.38)
	No	Placebo qd + Fulv	11/ 72 (15.3)	NE (NE, NE)		
	Yes		6/ 99 (6.1)	NE (NE, NE)		
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	52/ 76 (68.4)	1.4 (0.5, 5.5)	<0.001	7.01 (3.63, 13.51)
	Yes		64/ 93 (68.8)	0.8 (0.5, 1.4)	<0.001	18.25 (7.86, 42.38)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.

[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.

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

[c] Hazard Ratio of Alpelisib combination versus reference placebo arm

[d] Based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t113_04i.sas@@/main/2 06MAY20:05:50

Final

Table 11.3-5.i
Time to first grade 3/4 AESI 'Hyperglycaemia' by treatment in subgroup i
 (Safety Set, PIK3CA mutant cohort)

Subgroup			Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] -- p-value	Cox model [a] -- Hazard ratio [c] 95% CI [d]
Age (<65 Years/=65 Years)	<65	Placebo qd + Fulv	1/ 88 (1.1)	NE (NE, NE)		
	>=65		0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)		
	<65	Alpelisib 300mg qd + Fulv	33/ 95 (34.7)	NE (27.6, NE)	<0.001	35.84 (4.90, 262.24)
	>=65		31/ 74 (41.9)	NE (1.9, NE)	<0.001	1.13E8 (0.00, NE)
Age (<75 Years/=75 Years)	<75	Placebo qd + Fulv	1/145 (0.7)	NE (NE, NE)		
	>=75		0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)		
	<75	Alpelisib 300mg qd + Fulv	54/149 (36.2)	NE (27.6, NE)	<0.001	62.94 (8.70, 455.07)
	>=75		10/ 20 (50.0)	NE (0.5, NE)	<0.001	1.2E8 (0.00, NE)
Bone lesions only	No	Placebo qd + Fulv	1/136 (0.7)	NE (NE, NE)		
	Yes		0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)		
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	50/127 (39.4)	NE (NE, NE)	<0.001	65.61 (9.07, 474.62)
	Yes		14/ 42 (33.3)	NE (7.4, NE)	<0.001	8.11E7 (0.00, NE)
ECOG performance status	0	Placebo qd + Fulv	0/113 (0.0)	NE (NE, NE)		
	1		1/ 57 (1.8)	NE (NE, NE)		
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	38/112 (33.9)	NE (27.6, NE)	<0.001	3.49E7 (0.00, NE)
	1		25/ 56 (44.6)	NE (0.9, NE)	<0.001	35.07 (4.73, 259.92)
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + Fulv	1/ 70 (1.4)	NE (NE, NE)		
	First Line Endocrine Sensitive		0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)		0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)		

Subgroup	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank	Cox model [a]	
			test [a]	Hazard	95% CI [d]
			p-value	ratio [c]	
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	0/ 45 (0.0)			
	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv 28/ 68 (41.2)	<0.001	36.66	(4.98, 270.01)
	First Line Endocrine Sensitive	8/ 20 (40.0)	0.002	1.03E8	(0.00, NE)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	5/ 24 (20.8)	0.027	7.94E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	19/ 41 (46.3)	<0.001	1.32E8	(0.00, NE)
Endocrine Status	Primary resistant	Placebo qd + Fulv 1/ 22 (4.5)			
	Secondary resistant	0/127 (0.0)			
	Sensitive	0/ 19 (0.0)			
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv 6/ 23 (26.1)	0.038	6.98	(0.83, 58.61)
	Secondary resistant	47/119 (39.5)	<0.001	4.19E7	(0.00, NE)
	Sensitive	8/ 20 (40.0)	0.002	1.03E8	(0.00, NE)
Estr. & Progest. receptor status	Both positive	Placebo qd + Fulv 0/131 (0.0)			
	Positive Negative	1/ 38 (2.6)			
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv 47/118 (39.8)	<0.001	1.14E8	(0.00, NE)
	Positive Negative	15/ 46 (32.6)	<0.001	14.57	(1.91, 111.27)
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + Fulv 0/ 83 (0.0)			
	Neoadjuvant	1/ 22 (4.5)			
	No Prior Use	0/ 65 (0.0)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv 28/ 78 (35.9)	<0.001	1E8	(0.00, NE)
	Neoadjuvant	10/ 24 (41.7)	0.007	9.98	(1.27, 78.42)
	No Prior Use	26/ 67 (38.8)	<0.001	1.06E8	(0.00, NE)
Line of adv. anti-cancer treatment	First Line	Placebo qd + Fulv 1/ 89 (1.1)			
	Second Line	0/ 81 (0.0)			
	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv 36/ 88 (40.9)	<0.001	45.00	(6.17, 328.46)
	Second Line	28/ 79 (35.4)	<0.001	1.03E8	(0.00, NE)
Presence of liver metastases	No	Placebo qd + Fulv 1/118 (0.8)			
	Yes	0/ 53 (0.0)			

Subgroup			Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank	Cox model [a]
					test [a]	
					--	--
					p-value	Hazard ratio [c] 95% CI [d]
Presence of lung metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	43/120 (35.8)	NE (27.6, NE)	<0.001	51.05 (7.03, 370.59)
	Yes		21/ 49 (42.9)	NE (1.9, NE)	<0.001	4E7 (0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	1/103 (1.0)	NE (NE, NE)		
	Yes		0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)		
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	40/112 (35.7)	NE (27.6, NE)	<0.001	43.62 (6.00, 317.25)
	Yes		24/ 57 (42.1)	NE (1.9, NE)	<0.001	4.73E7 (0.00, NE)
	< 3	Placebo qd + Fulv	1/112 (0.9)	NE (NE, NE)		
	>= 3		0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)		
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	47/121 (38.8)	NE (27.6, NE)	<0.001	53.84 (7.43, 390.04)
	>= 3		17/ 48 (35.4)	NE (4.1, NE)	<0.001	1.16E8 (0.00, NE)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	1/ 80 (1.3)	NE (NE, NE)		
	Exon 9		0/ 77 (0.0)	NE (NE, NE)		
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	31/ 92 (33.7)	NE (NE, NE)	<0.001	31.06 (4.24, 227.64)
	Exon 9		29/ 68 (42.6)	27.6 (4.0, NE)	<0.001	1.26E8 (0.00, NE)
	E542K	Placebo qd + Fulv	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)		
	E545X		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)		
Progesterone receptor status	H1047X	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 20 (45.0)	27.6 (1.1, 27.6)	<0.001	2.4E8 (0.00, NE)
	E542K		18/ 45 (40.0)	NE (0.7, NE)	<0.001	9.72E7 (0.00, NE)
	Negative	Placebo qd + Fulv	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)	<0.001	31.06 (4.24, 227.64)
	Positive		0/131 (0.0)	NE (NE, NE)		
Prior Tamoxifen use	Negative	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/ 46 (32.6)	NE (27.6, NE)	<0.001	14.57 (1.91, 111.27)
	Positive		49/120 (40.8)	NE (4.6, NE)	<0.001	1.13E8 (0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	1/110 (0.9)	NE (NE, NE)		
	Yes		0/ 61 (0.0)	NE (NE, NE)		
PTEN loss of expression	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	46/109 (42.2)	NE (4.1, NE)	<0.001	59.17 (8.16, 429.13)
	Yes		18/ 60 (30.0)	NE (27.6, NE)	<0.001	8.37E7 (0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	1/156 (0.6)	NE (NE, NE)		

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

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Race	Yes	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	62/163 (38.0)	NE (27.6, NE)	<0.001	72.35	(10.03, 521.90)
	Asian	2/ 6 (33.3)	NE (0.3, NE)	0.062	1.64E8	(0.00, NE)
	Black or African American	0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other	0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)			
	White	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
Region	Asian	1/108 (0.9)	NE (NE, NE)			
	Black or African American	13/ 34 (38.2)	NE (0.7, NE)	<0.001	1.13E8	(0.00, NE)
	Other	0/ 1 (0.0)	NE (NE, NE)			
	White	10/ 17 (58.8)	1.0 (0.3, NE)	<0.001	1.16E8	(0.00, NE)
	Asia	41/117 (35.0)	NE (27.6, NE)	<0.001	44.47	(6.12, 323.36)
	Europe	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Latin America	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
	North America	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other	1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)			
	Asia	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
Prior CDK4/6 inhibitor	Europe	13/ 32 (40.6)	NE (0.7, NE)	<0.001	1.14E8	(0.00, NE)
	Latin America	32/ 86 (37.2)	NE (27.6, NE)	<0.001	9.58E7	(0.00, NE)
	North America	9/ 14 (64.3)	1.0 (0.3, NE)	<0.001	1.24E8	(0.00, NE)
	Other	4/ 19 (21.1)	NE (NE, NE)	0.105	5.18	(0.57, 47.06)
	No prior use	6/ 18 (33.3)	NE (1.9, NE)	0.061	6.03E7	(0.00, NE)
	Prior use	1/160 (0.6)	NE (NE, NE)			
Presence of lung and/or liver metastases	Prior use	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Absent	62/160 (38.8)	NE (27.6, NE)	<0.001	76.91	(10.66, 554.79)
	Present	2/ 9 (22.2)	NE (0.3, NE)	0.118	1E8	(0.00, NE)
	Absent	1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE)			
Visceral disease	Present	0/ 85 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	29/ 85 (34.1)	NE (27.6, NE)	<0.001	34.54	(4.70, 253.59)
	Present	35/ 84 (41.7)	NE (1.9, NE)	<0.001	3.9E7	(0.00, NE)
	No	1/ 72 (1.4)	NE (NE, NE)			

Subgroup			Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c] 95% CI [d]	
	Yes		0/ 99 (0.0)	NE (NE, NE)		--	--
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	25/ 76 (32.9)	NE (27.6, NE)	<0.001	27.93	(3.78, 206.23)
	Yes		39/ 93 (41.9)	NE (3.0, NE)	<0.001	4.11E7	(0.00, NE)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.

[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.

[c] Hazard Ratio of Alpelisib combination versus reference placebo arm

[d] Based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t113_05i.sas@@/main/2 06MAY20:05:51

Final

Table 11.3-6.i
Time to first serious AESI 'Hyperglycaemia' by treatment in subgroup i
(Safety Set, PIK3CA mutant cohort)

Subgroup			Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c] 95% CI [d]	
Age (<65 Years/=65 Years)	<65	Placebo qd + Fulv	0/ 88 (0.0)	NE (NE, NE)		--	--
	>=65		0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)		--	--
	<65	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 95 (7.4)	NE (NE, NE)	0.008	3.04E7	(0.00, NE)
	>=65		11/ 74 (14.9)	NE (NE, NE)	<0.001	3.49E7	(0.00, NE)
Age (<75 Years/=75 Years)	<75	Placebo qd + Fulv	0/145 (0.0)	NE (NE, NE)		--	--
	>=75		0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)		--	--
	<75	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/149 (8.7)	NE (NE, NE)	<0.001	2.99E7	(0.00, NE)

Subgroup			Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank	Cox model [a]	
					test [a]	Hazard	95% CI
					p-value	ratio [c]	[d]
	>=75		5/ 20 (25.0)	NE (1.1, NE)	0.014	1.01E8	(0.00, NE)
Bone lesions only	No	Placebo qd + Fulv	0/136 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/127 (11.8)	NE (NE, NE)	<0.001	3.25E7	(0.00, NE)
	Yes		3/ 42 (7.1)	NE (NE, NE)	0.100	7.31E7	(0.00, NE)
ECOG performance status	0	Placebo qd + Fulv	0/113 (0.0)	NE (NE, NE)			
	1		0/ 57 (0.0)	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/112 (10.7)	NE (NE, NE)	<0.001	3.07E7	(0.00, NE)
	1		6/ 56 (10.7)	NE (NE, NE)	0.005	1.09E8	(0.00, NE)
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + Fulv	0/ 70 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive		0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)		0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)		0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 68 (11.8)	NE (NE, NE)	0.003	9.19E7	(0.00, NE)
	First Line Endocrine Sensitive		2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)	0.177	7.44E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)		1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)	0.298	8.74E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)		7/ 41 (17.1)	NE (20.2, NE)	0.005	9.17E7	(0.00, NE)
Endocrine Status	Primary resistant	Placebo qd + Fulv	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant		0/127 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Sensitive		0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 23 (8.7)	NE (NE, NE)	0.187	7.06E7	(0.00, NE)
	Secondary resistant		13/119 (10.9)	NE (NE, NE)	<0.001	3.27E7	(0.00, NE)

Subgroup	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank	Cox model [a]	
			test [a]	Hazard	95% CI
			p-value	ratio [c]	[d]
	Sensitive	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)	0.177	7.44E7 (0.00, NE)
Estr. & Progest. receptor status	Both positive	Placebo qd + Fulv 0/131 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Positive Negative	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Both positive	Alpelisib 300mg 15/118 (12.7)	NE (NE, NE)	<0.001	3.54E7 (0.00, NE)
	Positive Negative	qd + Fulv 2/ 46 (4.3)	NE (NE, NE)	0.168	7.64E7 (0.00, NE)
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + Fulv 0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Neoadjuvant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)		
	No Prior Use	0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Adjuvant	Alpelisib 300mg 10/ 78 (12.8)	NE (NE, NE)	0.001	3.16E7 (0.00, NE)
	Neoadjuvant	qd + Fulv 2/ 24 (8.3)	NE (NE, NE)	0.192	6.92E7 (0.00, NE)
	No Prior Use	6/ 67 (9.0)	NE (NE, NE)	0.009	9.42E7 (0.00, NE)
Line of adv. anti-cancer treatment	First Line	Placebo qd + Fulv 0/ 89 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Second Line	0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)		
	First Line	Alpelisib 300mg 10/ 88 (11.4)	NE (NE, NE)	<0.001	3.25E7 (0.00, NE)
	Second Line	qd + Fulv 8/ 79 (10.1)	NE (NE, NE)	0.005	2.94E7 (0.00, NE)
Presence of liver metastases	No	Placebo qd + Fulv 0/118 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Yes	0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)		
	No	Alpelisib 300mg 12/120 (10.0)	NE (NE, NE)	<0.001	2.98E7 (0.00, NE)
	Yes	qd + Fulv 6/ 49 (12.2)	NE (NE, NE)	0.008	3.47E7 (0.00, NE)
Presence of lung metastases	No	Placebo qd + Fulv 0/103 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Yes	0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)		
	No	Alpelisib 300mg 10/112 (8.9)	NE (NE, NE)	0.002	2.78E7 (0.00, NE)
	Yes	qd + Fulv 8/ 57 (14.0)	NE (NE, NE)	0.002	3.78E7 (0.00, NE)

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

Subgroup			Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank	Cox model [a]	
					test [a]	Hazard	95% CI
					--	--	
					p-value	ratio [c]	[d]
Number of metastatic sites	< 3	Placebo qd + Fulv	0/112 (0.0)	NE (NE, NE)			
	>= 3		0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)			
	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/121 (10.7)	NE (NE, NE)	<0.001	2.83E7	(0.00, NE)
	>= 3		5/ 48 (10.4)	NE (NE, NE)	0.012	3.8E7	(0.00, NE)
PIK4CA Mutation by location	Exon 20	Placebo qd + Fulv	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Exon 9		0/ 77 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/ 92 (15.2)	NE (NE, NE)	<0.001	2.72E7	(0.00, NE)
	Exon 9		3/ 68 (4.4)	NE (NE, NE)	0.072	8.79E7	(0.00, NE)
PIK3CA Mutation	E542K	Placebo qd + Fulv	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E545X		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)			
	H1047X		0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.157	2.08E8	(0.00, NE)
	E545X		2/ 45 (4.4)	NE (NE, NE)	0.205	6.73E7	(0.00, NE)
Progesterone receptor status	H1047X		14/ 92 (15.2)	NE (NE, NE)	<0.001	2.72E7	(0.00, NE)
	Negative	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Positive		0/131 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Negative	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 46 (4.3)	NE (NE, NE)	0.168	7.64E7	(0.00, NE)
Prior Tamoxifen use	Positive		16/120 (13.3)	NE (NE, NE)	<0.001	3.48E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	0/110 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 61 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/109 (13.8)	NE (NE, NE)	<0.001	3.36E7	(0.00, NE)
PTEN loss of expression	Yes		3/ 60 (5.0)	NE (NE, NE)	0.105	7.11E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	0/156 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)			

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

Subgroup			Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank	Cox model [a]	
					test [a]	Hazard	95% CI
					p-value	ratio [c]	[d]
Race	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	17/163 (10.4)	NE (NE, NE)	<0.001	2.94E7	(0.00, NE)
	Yes		1/ 6 (16.7)	NE (0.3, NE)	0.221	1.3E8	(0.00, NE)
	Asian	Placebo qd + Fulv	0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Black or African American		0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other		0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
	White		0/108 (0.0)	NE (NE, NE)			
Region	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 34 (11.8)	NE (20.2, NE)	0.042	8.35E7	(0.00, NE)
	Black or African American		0/ 1 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other		4/ 17 (23.5)	NE (1.4, NE)	0.027	1.09E8	(0.00, NE)
	White		10/117 (8.5)	NE (NE, NE)	0.002	2.82E7	(0.00, NE)
	Asia	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Europe		0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Latin America		0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)			
	North America		0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other		0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 32 (12.5)	NE (20.2, NE)	0.041	8.38E7	(0.00, NE)
Prior CDK4/6 inhibitor	Europe		10/ 86 (11.6)	NE (NE, NE)	0.001	3.19E7	(0.00, NE)
	Latin America		3/ 14 (21.4)	NE (1.1, NE)	0.066	1.04E8	(0.00, NE)
	North America		0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other		1/ 18 (5.6)	NE (NE, NE)	0.480	4.71E7	(0.00, NE)
	No prior use	Placebo qd + Fulv	0/160 (0.0)	NE (NE, NE)			
Presence of lung and/or liver metastases	Prior use		0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	18/160 (11.3)	NE (NE, NE)	<0.001	3.14E7	(0.00, NE)
	Prior use		0/ 9 (0.0)	NE (NE, NE)			
Absent	Placebo qd + Fulv	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)				

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

Subgroup			Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	Present		0/ 85 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Absent	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 85 (8.2)	NE (NE, NE)	0.008	2.98E7	(0.00, NE)
	Present		11/ 84 (13.1)	NE (NE, NE)	<0.001	3.25E7	(0.00, NE)
Visceral disease	No	Placebo qd + Fulv	0/ 72 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 99 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 76 (7.9)	NE (NE, NE)	0.018	2.77E7	(0.00, NE)
	Yes		12/ 93 (12.9)	NE (NE, NE)	<0.001	3.38E7	(0.00, NE)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.

[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.

[c] Hazard Ratio of Alpelisib combination versus reference placebo arm

[d] Based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t113_06i.sas@@/main/2 06MAY20:05:52

Final

Table 11.3-7.i
Time to first AESI 'Rash' by treatment in subgroup i
(Safety Set, PIK3CA mutant cohort)

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age (<65 Years/=65 Years)	<65	Placebo qd + Fulv	8/ 88 (9.1)	NE (NE, NE)		
	>=65	Placebo qd + Fulv	7/ 83 (8.4)	NE (NE, NE)		
	<65	Alpelisib 300mg qd + Fulv	53/ 95 (55.8)	1.9 (0.7, NE)	<0.001	8.51 (4.03, 17.97)
	>=65	Alpelisib 300mg qd + Fulv	47/ 74 (63.5)	0.5 (0.5, 5.6)	<0.001	11.32 (5.09, 25.17)
Age (<75 Years/=75 Years)	<75	Placebo qd + Fulv	14/145 (9.7)	NE (NE, NE)		
	>=75	Placebo qd + Fulv	1/ 26 (3.8)	NE (NE, NE)		
	<75	Alpelisib 300mg qd + Fulv	86/149 (57.7)	1.4 (0.5, 9.5)	<0.001	8.52 (4.83, 15.02)
	>=75	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/ 20 (70.0)	0.5 (0.4, 5.6)	<0.001	26.67 (3.47, 205.22)
Bone lesions only	No	Placebo qd + Fulv	10/136 (7.4)	NE (NE, NE)		
	Yes	Placebo qd + Fulv	5/ 35 (14.3)	NE (27.5, NE)		
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	73/127 (57.5)	1.2 (0.5, 9.5)	<0.001	11.38 (5.86, 22.10)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	27/ 42 (64.3)	0.5 (0.4, 10.9)	<0.001	6.60 (2.53, 17.24)
ECOG performance status	0	Placebo qd + Fulv	13/113 (11.5)	NE (NE, NE)		
	1	Placebo qd + Fulv	2/ 57 (3.5)	NE (NE, NE)		
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	71/112 (63.4)	0.6 (0.5, 2.5)	<0.001	8.32 (4.59, 15.08)
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	29/ 56 (51.8)	3.8 (0.6, NE)	<0.001	21.25 (5.03, 89.89)
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + Fulv	5/ 70 (7.1)	NE (23.5, NE)		
	First Line Endocrine Sensitive	Placebo qd + Fulv	1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)		
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	Placebo qd + Fulv	1/ 23 (4.3)	NE (NE, NE)		
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	Placebo qd + Fulv	7/ 45 (15.6)	NE (NE, NE)		
	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	38/ 68 (55.9)	2.6 (0.5, NE)	<0.001	11.94 (4.67, 30.55)
	First Line Endocrine Sensitive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/ 20 (65.0)	0.5 (0.4, NE)	<0.001	17.27 (2.25, 132.80)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/ 24 (54.2)	1.0 (0.4, NE)	<0.001	15.62 (2.03, 119.89)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	27/ 41 (65.9)	0.5 (0.4, 9.5)	<0.001	6.78 (2.78, 16.54)
Endocrine Status	Primary resistant	Placebo qd + Fulv	2/ 22 (9.1)	23.5 (23.5, NE)		

Subgroup	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank	Cox model [a]		
			test [a] -- p-value	Hazard ratio [c] 95% CI [d]		
Estr. & Progest. receptor status	Secondary resistant	12/127 (9.4)	NE (NE, NE)			
	Sensitive	1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)			
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/ 23 (56.5)	2.4 (0.5, NE)	0.001	
	Secondary resistant	71/119 (59.7)	1.0 (0.5, 8.0)	<0.001	13.56 (1.73, 106.06)	
Estr. & Progest. receptor status	Sensitive	13/ 20 (65.0)	0.5 (0.4, NE)	<0.001	17.27 (2.25, 132.80)	
	Both positive	Placebo qd + Fulv	12/131 (9.2)	NE (NE, NE)		
	Positive Negative	3/ 38 (7.9)	NE (NE, NE)			
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	67/118 (56.8)	1.9 (0.7, 10.0)	<0.001	9.87 (5.20, 18.75)
Prior chemotherapy use	Positive Negative	29/ 46 (63.0)	0.5 (0.4, 10.9)	<0.001	16.55 (3.92, 69.82)	
	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	7/ 83 (8.4)	NE (27.5, NE)		
	Neoadjuvant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use	8/ 65 (12.3)	NE (NE, NE)			
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	40/ 78 (51.3)	5.6 (0.5, NE)	<0.001	8.35 (3.73, 18.69)
	Neoadjuvant	15/ 24 (62.5)	0.6 (0.4, NE)	<0.001	9.78E7 (0.00, NE)	
	No Prior Use	45/ 67 (67.2)	1.0 (0.5, 2.5)	<0.001	7.84 (3.67, 16.74)	
	First Line	Placebo qd + Fulv	6/ 89 (6.7)	NE (NE, NE)		
Line of adv. anti-cancer treatment	Second Line	8/ 81 (9.9)	NE (NE, NE)			
	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	51/ 88 (58.0)	1.2 (0.5, 10.9)	<0.001	12.88 (5.50, 30.19)
	Second Line	47/ 79 (59.5)	1.0 (0.5, 9.5)	<0.001	10.08 (4.54, 22.41)	
	No	Placebo qd + Fulv	14/118 (11.9)	NE (NE, NE)		
Presence of liver metastases	Yes	1/ 53 (1.9)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	68/120 (56.7)	1.9 (0.5, 10.9)	<0.001	6.84 (3.84, 12.18)
	Yes	32/ 49 (65.3)	1.0 (0.5, 8.0)	<0.001	52.66 (7.18, 386.21)	
	No	Placebo qd + Fulv	10/103 (9.7)	NE (NE, NE)		
Presence of lung metastases	Yes	5/ 68 (7.4)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	67/112 (59.8)	1.3 (0.5, 9.5)	<0.001	8.76 (4.50, 17.06)
	Yes	33/ 57 (57.9)	1.1 (0.5, NE)	<0.001	14.34 (5.06, 40.66)	
	< 3	Placebo qd + Fulv	10/112 (8.9)	NE (NE, NE)		
Number of metastatic sites	>= 3	5/ 59 (8.5)	NE (NE, NE)			
	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	69/121 (57.0)	1.9 (0.5, 10.9)	<0.001	8.91 (4.58, 17.32)
	>= 3	31/ 48 (64.6)	0.5 (0.4, 3.8)	<0.001	19.66 (5.97, 64.77)	

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI [d]
PIK4CA Mutation by location	Exon 20	Placebo qd + Fulv	9/ 80 (11.3)	NE (NE, NE)		
	Exon 9		5/ 77 (6.5)	NE (NE, NE)		
	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	61/ 92 (66.3)	0.5 (0.4, 1.9)	<0.001	9.96 (4.73, 20.95)
PIK3CA Mutation	Exon 9	Placebo qd + Fulv	34/ 68 (50.0)	9.5 (0.7, NE)	<0.001	10.71 (4.17, 27.48)
	E542K		1/ 29 (3.4)	NE (23.5, NE)		
	E545X		2/ 43 (4.7)	NE (NE, NE)		
	H1047X		9/ 80 (11.3)	NE (NE, NE)		
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 20 (40.0)	NE (0.4, NE)	<0.001	15.88 (1.97, 128.00)
Progesterone receptor status	E545X		23/ 45 (51.1)	9.5 (0.6, NE)	<0.001	14.25 (3.35, 60.71)
	H1047X		61/ 92 (66.3)	0.5 (0.4, 1.9)	<0.001	9.96 (4.73, 20.95)
	Negative	Placebo qd + Fulv	3/ 38 (7.9)	NE (NE, NE)		
Prior Tamoxifen use	Positive		12/131 (9.2)	NE (NE, NE)		
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	29/ 46 (63.0)	0.5 (0.4, 10.9)	<0.001	16.55 (3.92, 69.82)
	Yes		68/120 (56.7)	1.9 (0.8, 10.0)	<0.001	9.86 (5.20, 18.71)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + Fulv	12/110 (10.9)	NE (NE, NE)		
	Yes		3/ 61 (4.9)	NE (NE, NE)		
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	65/109 (59.6)	1.0 (0.5, 8.0)	<0.001	7.66 (4.12, 14.24)
Race	Yes		35/ 60 (58.3)	1.2 (0.5, NE)	<0.001	16.67 (5.11, 54.40)
	Asian	Placebo qd + Fulv	15/156 (9.6)	NE (NE, NE)		
	Black or African American		0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Other	Alpelisib 300mg qd + Fulv	99/163 (60.7)	1.0 (0.5, 2.6)	<0.001	9.43 (5.47, 16.27)
	White		1/ 6 (16.7)	NE (0.4, NE)		
Region	Asian		8/ 40 (20.0)	NE (27.5, NE)		
	Black or African American		2/ 3 (66.7)	16.3 (9.2, 23.5)		
	Other		0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)		
	White	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/108 (4.6)	NE (NE, NE)		
	Asia		26/ 34 (76.5)	0.4 (0.4, 2.4)	<0.001	8.35 (3.39, 20.55)
	Europe		1/ 1 (100)	1.1 (NE, NE)		
	Latin America		6/ 17 (35.3)	NE (0.4, NE)	0.002	1.62E8 (0.00, NE)
North America	Placebo qd + Fulv	67/117 (57.3)	1.3 (0.5, 10.9)	<0.001	17.53 (7.04, 43.60)	
Other		8/ 38 (21.1)	NE (27.5, NE)			
			2/ 86 (2.3)	NE (NE, NE)		
			1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)		
			3/ 24 (12.5)	23.5 (9.0, 23.5)		
			1/ 6 (16.7)	NE (0.1, NE)		

Subgroup			Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]
					p-value	Hazard ratio [c]
Prior CDK4/6 inhibitor	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	24/ 32 (75.0)	0.4 (0.4, 2.5)	<0.001	7.56 (3.05, 18.75)
	Europe		50/ 86 (58.1)	1.4 (0.5, 10.9)	<0.001	35.11 (8.53, 144.53)
	Latin America		3/ 14 (21.4)	NE (0.4, NE)	0.268	3.55 (0.34, 37.47)
	North America		12/ 19 (63.2)	0.5 (0.4, NE)	<0.001	7.16 (1.98, 25.86)
	Other		11/ 18 (61.1)	0.8 (0.4, NE)	0.246	3.27 (0.40, 26.93)
	No prior use	Placebo qd + Fulv	12/160 (7.5)	NE (NE, NE)		
	Prior use		3/ 11 (27.3)	NE (0.5, NE)		
Presence of lung and/or liver metastases	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	93/160 (58.1)	1.2 (0.5, 9.5)	<0.001	11.23 (6.15, 20.53)
	Prior use		7/ 9 (77.8)	0.4 (0.3, NE)	0.033	4.05 (1.03, 15.94)
	Absent	Placebo qd + Fulv	10/ 86 (11.6)	NE (NE, NE)		
Visceral disease	Present		5/ 85 (5.9)	NE (NE, NE)		
	Absent	Alpelisib 300mg qd + Fulv	49/ 85 (57.6)	1.9 (0.4, NE)	<0.001	7.00 (3.54, 13.85)
	Present		51/ 84 (60.7)	1.0 (0.5, 8.0)	<0.001	15.58 (6.20, 39.16)
	No	Placebo qd + Fulv	10/ 72 (13.9)	NE (NE, NE)		
	Yes		5/ 99 (5.1)	NE (NE, NE)		
Yes	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	43/ 76 (56.6)	1.9 (0.4, NE)	<0.001	5.58 (2.79, 11.15)
	Yes		57/ 93 (61.3)	1.0 (0.5, 5.6)	<0.001	18.00 (7.19, 45.09)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.

[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.

[c] Hazard Ratio of Alpelisib combination versus reference placebo arm

[d] Based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t113_07i.sas@@/main/2 06MAY20:05:52

Final

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

Table 11.3-8.i
Time to first grade 3/4 AEFI 'Rash' by treatment in subgroup i
(Safety Set, PIK3CA mutant cohort)

Subgroup	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age (<65 Years/=65 Years)	<65	Placebo qd + Fulv			
	>=65	0/ 83 (0.0)			
	<65	Alpelisib 300mg qd + Fulv	<0.001	21.41	(2.88, 159.07)
	>=65	18/ 74 (24.3)	<0.001	1.03E8	(0.00, NE)
Age (<75 Years/=75 Years)	<75	Placebo qd + Fulv			
	>=75	0/ 26 (0.0)			
	<75	Alpelisib 300mg qd + Fulv	<0.001	39.02	(5.35, 284.62)
	>=75	4/ 20 (20.0)	0.024	1.1E8	(0.00, NE)
Bone lesions only	No	Placebo qd + Fulv			
	Yes	0/136 (0.0)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	<0.001	3.61E7	(0.00, NE)
	Yes	13/ 42 (31.0)	0.002	12.51	(1.64, 95.73)
ECOG performance status	0	Placebo qd + Fulv			
	1	1/113 (0.9)			
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	<0.001	39.20	(5.33, 288.27)
	1	8/ 56 (14.3)	0.004	8.65E7	(0.00, NE)
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + Fulv			
	First Line Endocrine Sensitive	0/ 19 (0.0)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 23 (0.0)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	0/ 45 (0.0)			
	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	<0.001	9.77E7	(0.00, NE)
	First Line Endocrine Sensitive	7/ 20 (35.0)	0.005	9.08E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	5/ 24 (20.8)	0.027	8E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	11/ 41 (26.8)	<0.001	1.1E8	(0.00, NE)
Endocrine Status	Primary resistant	Placebo qd + Fulv			
	Secondary resistant	0/ 22 (0.0)			
	Sensitive	1/127 (0.8)			
		0/ 19 (0.0)			

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

Subgroup			Events/N (%)	Median Time	Log-rank	Cox model [a]	
				(95% CI)	test [a]	Hazard	95% CI [d]
				(months) [b]	p-value	ratio [c]	
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 23 (26.1)	NE (4.6, NE)	0.074	7.13E7	(0.00, NE)
	Secondary resistant		27/119 (22.7)	NE (NE, NE)	<0.001	31.04	(4.22, 228.55)
Estr. & Progest. receptor status	Sensitive		7/ 20 (35.0)	NE (0.5, NE)	0.005	9.08E7	(0.00, NE)
	Both positive	Placebo qd + Fulv	1/131 (0.8)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative		0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	25/118 (21.2)	NE (NE, NE)	<0.001	30.88	(4.17, 228.55)
Prior chemotherapy use	Positive Negative		14/ 46 (30.4)	NE (NE, NE)	<0.001	8.46E7	(0.00, NE)
	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	1/ 83 (1.2)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant		0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use		0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/ 78 (17.9)	NE (NE, NE)	<0.001	16.60	(2.16, 127.44)
	Neoadjuvant		8/ 24 (33.3)	NE (0.8, NE)	0.005	7.95E7	(0.00, NE)
Line of adv. anti-cancer treatment	No Prior Use		18/ 67 (26.9)	NE (NE, NE)	<0.001	8.83E7	(0.00, NE)
	First Line	Placebo qd + Fulv	0/ 89 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line		0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	21/ 88 (23.9)	NE (NE, NE)	<0.001	9.25E7	(0.00, NE)
Presence of liver metastases	Second Line		19/ 79 (24.1)	NE (NE, NE)	<0.001	1.04E8	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	1/118 (0.8)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	28/120 (23.3)	NE (NE, NE)	<0.001	31.36	(4.26, 230.63)
Presence of lung metastases	Yes		12/ 49 (24.5)	NE (NE, NE)	<0.001	9.2E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	1/103 (1.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	29/112 (25.9)	NE (NE, NE)	<0.001	29.61	(4.03, 217.42)
Number of metastatic sites	Yes		11/ 57 (19.3)	NE (NE, NE)	<0.001	1.27E8	(0.00, NE)
	< 3	Placebo qd + Fulv	1/112 (0.9)	NE (NE, NE)			
	>= 3		0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)			
	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	29/121 (24.0)	NE (NE, NE)	<0.001	29.89	(4.07, 219.55)
PIK4CA Mutation by location	>= 3		11/ 48 (22.9)	NE (NE, NE)	<0.001	1.24E8	(0.00, NE)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Exon 9		1/ 77 (1.3)	NE (NE, NE)			

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

Subgroup	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	23/ 92 (25.0)	NE (NE, NE)	<0.001	9.43E7	(0.00, NE)
	Placebo qd + Fulv	17/ 68 (25.0)	NE (NE, NE)	<0.001	23.49	(3.13, 176.53)
PIK3CA Mutation	E542K	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)	0.009	1.57E8	(0.00, NE)
	E545X	0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)			
H1047X	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	9.07E7	(0.00, NE)
	E542K	4/ 20 (20.0)	NE (NE, NE)	<0.001	9.43E7	(0.00, NE)
Progesterone receptor status	E545X	12/ 45 (26.7)	NE (NE, NE)	<0.001	8.46E7	(0.00, NE)
	H1047X	23/ 92 (25.0)	NE (NE, NE)			
Negative	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	30.37	(4.10, 224.86)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/131 (0.8)	NE (NE, NE)			
Positive	Placebo qd + Fulv	14/ 46 (30.4)	NE (NE, NE)	<0.001	9E7	(0.00, NE)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	25/120 (20.8)	NE (NE, NE)	<0.001	12.66	(1.64, 97.78)
Prior Tamoxifen use	No	0/110 (0.0)	NE (NE, NE)	0.002	42.31	(5.81, 307.97)
	Yes	1/ 61 (1.6)	NE (NE, NE)			
PTEN loss of expression	No	28/109 (25.7)	NE (NE, NE)	<0.001	12.66	(1.64, 97.78)
	Yes	12/ 60 (20.0)	NE (NE, NE)	<0.001	42.31	(5.81, 307.97)
Race	Yes	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	1.23E8	(0.00, NE)
	No	39/163 (23.9)	NE (NE, NE)			
Asian	Placebo qd + Fulv	1/ 6 (16.7)	NE (0.4, NE)	<0.001	8.2E7	(0.00, NE)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)			
Black or African American	Placebo qd + Fulv	1/ 3 (33.3)	NE (9.2, NE)	<0.001	8.2E7	(0.00, NE)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
Other	Placebo qd + Fulv	0/108 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	8.2E7	(0.00, NE)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/ 34 (38.2)	NE (0.4, NE)			
White	Placebo qd + Fulv	0/ 1 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	8.2E7	(0.00, NE)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)			
Region	Placebo qd + Fulv	27/117 (23.1)	NE (NE, NE)	<0.001	8.2E7	(0.00, NE)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
Asia	Placebo qd + Fulv	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	8.2E7	(0.00, NE)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
Europe	Placebo qd + Fulv	1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)	<0.001	8.2E7	(0.00, NE)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)			
Latin America	Placebo qd + Fulv	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	8.2E7	(0.00, NE)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
North America	Placebo qd + Fulv	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	8.2E7	(0.00, NE)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			

Subgroup			Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Prior CDK4/6 inhibitor	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	11/ 32 (34.4)	NE (0.4, NE)	<0.001	1.25E8	(0.00, NE)
	Europe		18/ 86 (20.9)	NE (NE, NE)	<0.001	3.25E7	(0.00, NE)
	Latin America		0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)	0.414	0.00	(0.00, NE)
	North America		6/ 19 (31.6)	NE (1.4, NE)	0.002	1.53E8	(0.00, NE)
	Other		5/ 18 (27.8)	NE (4.6, NE)	0.242	3.8E7	(0.00, NE)
	No prior use	Placebo qd + Fulv	1/160 (0.6)	NE (NE, NE)			
	Prior use		0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
Presence of lung and/or liver metastases	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	36/160 (22.5)	NE (NE, NE)	<0.001	39.97	(5.48, 291.54)
	Prior use		4/ 9 (44.4)	NE (0.3, NE)	0.018	1.19E8	(0.00, NE)
	Absent	Placebo qd + Fulv	1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE)			
Visceral disease	Present		0/ 85 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Absent	Alpelisib 300mg qd + Fulv	23/ 85 (27.1)	NE (NE, NE)	<0.001	26.47	(3.57, 196.06)
	Present		17/ 84 (20.2)	NE (NE, NE)	<0.001	3.35E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	1/ 72 (1.4)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 99 (0.0)	NE (NE, NE)			
Visceral disease	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	20/ 76 (26.3)	NE (NE, NE)	<0.001	20.32	(2.72, 151.91)
	Yes		20/ 93 (21.5)	NE (NE, NE)	<0.001	3.67E7	(0.00, NE)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.

[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.

[c] Hazard Ratio of Alpelisib combination versus reference placebo arm

[d] Based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t113_08i.sas@@/main/2 06MAY20:05:53

Final

Table 11.3-10.i
Time to first AESI 'Hypersensitivity and anaphylactic reaction' by treatment in subgroup i
(Safety Set, PIK3CA mutant cohort)

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c] 95% CI [d]		
Age (<65 Years/=65 Years)	<65	Placebo qd + Fulv	4/ 88 (4.5)	38.7 (38.7, NE)	0.026	3.29	(1.09, 9.96)
	>=65		3/ 83 (3.6)	NE (NE, NE)			
	<65	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/ 95 (15.8)	NE (NE, NE)	0.002	5.63	(1.61, 19.67)
	>=65		14/ 74 (18.9)	NE (NE, NE)			
Age (<75 Years/=75 Years)	<75	Placebo qd + Fulv	7/145 (4.8)	38.7 (38.7, NE)	<0.001	3.77	(1.64, 8.65)
	>=75		0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)			
	<75	Alpelisib 300mg qd + Fulv	28/149 (18.8)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	>=75	Placebo qd + Fulv	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.334	7.52E7	(0.00, NE)
	No		4/136 (2.9)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 35 (8.6)	38.7 (NE, NE)	<0.001	5.55	(1.90, 16.18)
	No		21/127 (16.5)	NE (NE, NE)			
ECOG performance status	Yes	Placebo qd + Fulv	8/ 42 (19.0)	NE (NE, NE)	0.188	2.38	(0.63, 9.02)
	0		5/113 (4.4)	38.7 (38.7, NE)			
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 57 (3.5)	NE (NE, NE)	<0.001	4.70	(1.79, 12.38)
	0		23/112 (20.5)	NE (NE, NE)			
Endocr. Status & Line of Therapy	0	Placebo qd + Fulv	6/ 56 (10.7)	NE (NE, NE)	0.109	3.42	(0.69, 16.99)
	1						
	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + Fulv	4/ 70 (5.7)	38.7 (NE, NE)	0.030	3.25	(1.06, 10.00)
	First Line Endocrine Sensitive		2/ 19 (10.5)	NE (14.8, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/ 68 (19.1)	NE (27.1, NE)	0.315	2.27	(0.44, 11.74)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)		0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 20 (25.0)	NE (1.9, NE)	0.134	6.53E7	(0.00, NE)
	First Line Endocrine Sensitive		3/ 24 (12.5)	NE (NE, NE)			
Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 41 (19.5)	NE (10.1, NE)	<0.001	1.32E8	(0.00, NE)	
Second Line (progression following metastatic treatment only)							

Subgroup			Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank	Cox model [a]	
					test [a]	Hazard	95% CI
					p-value	ratio [c]	[d]
Endocrine Status	Primary resistant	Placebo qd + Fulv	1/ 22 (4.5)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant		4/127 (3.1)	38.7 (NE, NE)			
	Sensitive		2/ 19 (10.5)	NE (14.8, NE)			
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 23 (13.0)	NE (NE, NE)	0.776	1.43	(0.12, 17.26)
	Secondary resistant		21/119 (17.6)	NE (NE, NE)	<0.001	5.55	(1.90, 16.21)
	Sensitive		5/ 20 (25.0)	NE (1.9, NE)	0.315	2.27	(0.44, 11.74)
Estr. & Progest. receptor status	Both positive	Placebo qd + Fulv	5/131 (3.8)	38.7 (38.7, NE)			
	Positive Negative		2/ 38 (5.3)	NE (NE, NE)			
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	19/118 (16.1)	NE (NE, NE)	0.003	4.05	(1.51, 10.86)
	Positive Negative		9/ 46 (19.6)	NE (27.1, NE)	0.065	3.85	(0.82, 18.01)
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	4/ 83 (4.8)	38.7 (38.7, NE)			
	Neoadjuvant		1/ 22 (4.5)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use		2/ 65 (3.1)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/ 78 (17.9)	NE (NE, NE)	0.017	3.55	(1.17, 10.80)
	Neoadjuvant		4/ 24 (16.7)	NE (NE, NE)	0.196	3.84	(0.43, 34.38)
	No Prior Use		11/ 67 (16.4)	NE (27.1, NE)	0.006	6.42	(1.41, 29.23)
Line of adv. anti-cancer treatment	First Line	Placebo qd + Fulv	6/ 89 (6.7)	38.7 (38.7, NE)			
	Second Line		1/ 81 (1.2)	NE (NE, NE)			
	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	18/ 88 (20.5)	NE (NE, NE)	0.014	3.02	(1.20, 7.64)
	Second Line		11/ 79 (13.9)	NE (NE, NE)	0.002	11.94	(1.54, 92.52)
Presence of liver metastases	No	Placebo qd + Fulv	6/118 (5.1)	38.7 (38.7, NE)			
	Yes		1/ 53 (1.9)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	22/120 (18.3)	NE (NE, NE)	0.002	3.73	(1.51, 9.21)
	Yes		7/ 49 (14.3)	NE (16.7, NE)	0.040	6.70	(0.82, 54.82)
Presence of lung metastases	No	Placebo qd + Fulv	5/103 (4.9)	38.7 (NE, NE)			
	Yes		2/ 68 (2.9)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	21/112 (18.8)	NE (NE, NE)	0.004	3.80	(1.43, 10.10)

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

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	Yes	8/ 57 (14.0)	NE (NE, NE)	0.032	4.67	(0.99, 21.99)
Number of metastatic sites	< 3	6/112 (5.4)	38.7 (NE, NE)	0.006	3.32	(1.34, 8.21)
	>= 3	1/ 59 (1.7)	NE (NE, NE)			
	< 3	22/121 (18.2)	NE (NE, NE)			
	>= 3	7/ 48 (14.6)	NE (16.7, NE)	0.014	8.78	(1.08, 71.42)
PIK4CA Mutation by location	Exon 20	4/ 80 (5.0)	38.7 (38.7, NE)	0.029	3.26	(1.06, 9.99)
	Exon 9	3/ 77 (3.9)	NE (NE, NE)			
	Exon 20	14/ 92 (15.2)	NE (NE, NE)			
	Exon 9	13/ 68 (19.1)	NE (27.1, NE)	0.004	5.15	(1.46, 18.12)
PIK3CA Mutation	E542K	2/ 29 (6.9)	NE (NE, NE)	0.199	2.94	(0.53, 16.39)
	E545X	1/ 43 (2.3)	NE (NE, NE)			
	H1047X	4/ 80 (5.0)	38.7 (38.7, NE)			
	E542K	4/ 20 (20.0)	27.1 (16.7, NE)			
	E545X	9/ 45 (20.0)	NE (NE, NE)	0.010	9.33	(1.18, 73.70)
Progesterone receptor status	H1047X	14/ 92 (15.2)	NE (NE, NE)	0.029	3.26	(1.06, 9.99)
	Negative	2/ 38 (5.3)	NE (NE, NE)			
	Positive	5/131 (3.8)	38.7 (38.7, NE)			
	Negative	9/ 46 (19.6)	NE (27.1, NE)	0.065	3.85	(0.82, 18.01)
	Positive	19/120 (15.8)	NE (NE, NE)	0.003	3.98	(1.48, 10.68)
Prior Tamoxifen use	No	4/110 (3.6)	NE (NE, NE)	<0.001	5.22	(1.77, 15.37)
	Yes	3/ 61 (4.9)	38.7 (NE, NE)			
	No	19/109 (17.4)	NE (NE, NE)			
	Yes	10/ 60 (16.7)	NE (NE, NE)	0.095	2.90	(0.79, 10.70)
PTEN loss of expression	No	6/156 (3.8)	38.7 (38.7, NE)	<0.001	4.53	(1.87, 10.95)
	Yes	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	28/163 (17.2)	NE (NE, NE)			
	Yes	1/ 6 (16.7)	NE (27.1, NE)			
Race	Asian	2/ 40 (5.0)	NE (NE, NE)			
	Black or African American	0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)			

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

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Region	Other	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
	White	5/108 (4.6)	38.7 (38.7, NE)			
	Asian	10/ 34 (29.4)	NE (10.0, NE)	0.006	6.35	(1.39, 29.01)
	Black or African American	0/ 1 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other	3/ 17 (17.6)	NE (10.1, NE)	0.089	8.13E7	(0.00, NE)
	White	16/117 (13.7)	NE (NE, NE)	0.040	2.75	(1.01, 7.53)
	Asia	2/ 38 (5.3)	NE (NE, NE)			
	Europe	5/ 86 (5.8)	38.7 (38.7, NE)			
	Latin America	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)			
	North America	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)			
Prior CDK4/6 inhibitor	Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Asia	8/ 32 (25.0)	NE (10.0, NE)	0.024	5.02	(1.06, 23.68)
	Europe	16/ 86 (18.6)	NE (NE, NE)	0.018	3.17	(1.16, 8.67)
	Latin America	1/ 14 (7.1)	NE (NE, NE)	0.403	5.9E7	(0.00, NE)
	North America	2/ 19 (10.5)	NE (10.5, NE)	0.140	2.51E8	(0.00, NE)
	Other	2/ 18 (11.1)	NE (NE, NE)	0.405	4.14E7	(0.00, NE)
	No prior use	7/160 (4.4)	38.7 (38.7, NE)			
	Prior use	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	28/160 (17.5)	NE (NE, NE)	<0.001	3.99	(1.74, 9.15)
	Prior use	1/ 9 (11.1)	NE (0.8, NE)	0.264	1.03E8	(0.00, NE)
Presence of lung and/or liver metastases	Absent	5/ 86 (5.8)	38.7 (NE, NE)			
	Present	2/ 85 (2.4)	NE (NE, NE)			
	Absent	15/ 85 (17.6)	NE (NE, NE)	0.030	2.92	(1.06, 8.07)
	Present	14/ 84 (16.7)	NE (NE, NE)	0.002	7.29	(1.66, 32.11)
Visceral disease	No	4/ 72 (5.6)	38.7 (NE, NE)			
	Yes	3/ 99 (3.0)	NE (NE, NE)			
	No	15/ 76 (19.7)	NE (NE, NE)	0.028	3.26	(1.07, 9.95)
	Yes	14/ 93 (15.1)	NE (NE, NE)	0.006	4.81	(1.38, 16.74)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.

[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.

[c] Hazard Ratio of Alpelisib combination versus reference placebo arm

[d] Based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t113_10i.sas@@/main/2 06MAY20:05:54

Final

Table 11.3-13.i
Time to first AESI 'Pancreatitis' by treatment in subgroup i
(Safety Set, PIK3CA mutant cohort)

Subgroup			Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age (<65 Years/=65 Years)	<65	Placebo qd + Fulv	5/ 88 (5.7)	NE (NE, NE)	0.874	0.91	(0.29, 2.90)
	>=65		8/ 83 (9.6)	NE (NE, NE)			
	<65	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 95 (7.4)	NE (NE, NE)			
Age (<75 Years/=75 Years)	>=65		8/ 74 (10.8)	NE (26.7, NE)	0.904	1.06	(0.40, 2.83)
	<75	Placebo qd + Fulv	11/145 (7.6)	NE (NE, NE)			
	>=75		2/ 26 (7.7)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	<75	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/149 (9.4)	NE (NE, NE)	0.894	0.95	(0.43, 2.10)
	>=75		1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)			
	No	Placebo qd + Fulv	10/136 (7.4)	NE (NE, NE)			
ECOG performance status	Yes		3/ 35 (8.6)	NE (NE, NE)	0.799	0.89	(0.37, 2.15)
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/127 (7.9)	NE (NE, NE)			
	1		5/ 42 (11.9)	NE (26.7, NE)			
Endocr. Status & Line of Therapy	0	Placebo qd + Fulv	8/113 (7.1)	NE (NE, NE)	0.846	1.15	(0.27, 4.83)
	1		5/ 57 (8.8)	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/112 (10.7)	NE (NE, NE)			
Endocr. Status & Line of Therapy	1		3/ 56 (5.4)	NE (NE, NE)	0.357	0.51	(0.12, 2.17)
	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + Fulv	5/ 70 (7.1)	NE (24.8, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive		3/ 19 (15.8)	NE (18.6, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)		2/ 23 (8.7)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)		1/ 45 (2.2)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 68 (4.4)	NE (NE, NE)			
First Line Endocrine Sensitive			1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.292	0.47	(0.11, 1.98)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)		2/ 24 (8.3)	NE (18.6, NE)			

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank	Cox model [a]	
				test [a]	Hazard	95% CI
				p-value	ratio [c]	[d]
Endocrine Status	Second Line (progression following metastatic treatment only)	7/ 41 (17.1)	NE (26.7, NE)	0.037	6.95	(0.84, 57.22)
	Primary resistant	Placebo qd + Fulv 4/ 22 (18.2)	24.8 (22.2, 24.8)			
	Secondary resistant	6/127 (4.7)	NE (NE, NE)			
	Sensitive	3/ 19 (15.8)	NE (18.6, NE)			
Estr. & Progest. receptor status	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv 1/ 23 (4.3)	NE (NE, NE)	0.593	0.52	(0.05, 5.83)
	Secondary resistant	12/119 (10.1)	NE (NE, NE)	0.241	1.79	(0.67, 4.79)
	Sensitive	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.268	0.29	(0.03, 2.91)
	Both positive	Placebo qd + Fulv 12/131 (9.2)	NE (NE, NE)			
Prior chemotherapy use	Positive Negative	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)			
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv 10/118 (8.5)	NE (NE, NE)	0.571	0.78	(0.33, 1.83)
	Positive Negative	5/ 46 (10.9)	NE (27.6, NE)	0.231	3.45	(0.40, 29.73)
	Adjuvant	Placebo qd + Fulv 8/ 83 (9.6)	NE (NE, NE)			
Line of adv. anti-cancer treatment	Neoadjuvant	2/ 22 (9.1)	NE (22.2, NE)			
	No Prior Use	3/ 65 (4.6)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv 5/ 78 (6.4)	NE (NE, NE)	0.188	0.47	(0.15, 1.47)
	Neoadjuvant	2/ 24 (8.3)	NE (12.9, NE)	0.346	0.39	(0.05, 2.98)
Presence of liver metastases	No Prior Use	8/ 67 (11.9)	NE (24.0, NE)	0.136	2.63	(0.70, 9.97)
	First Line	Placebo qd + Fulv 8/ 89 (9.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line	5/ 81 (6.2)	NE (NE, NE)			
	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv 4/ 88 (4.5)	NE (NE, NE)	0.117	0.39	(0.12, 1.31)
Presence of lung metastases	Second Line	11/ 79 (13.9)	NE (26.7, NE)	0.237	1.89	(0.65, 5.50)
	No	Placebo qd + Fulv 12/118 (10.2)	NE (NE, NE)			
	Yes	1/ 53 (1.9)	NE (9.2, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv 13/120 (10.8)	NE (NE, NE)	0.834	0.92	(0.42, 2.02)
Number of metastatic sites	Yes	2/ 49 (4.1)	NE (NE, NE)	0.687	1.63	(0.15, 18.27)
	No	Placebo qd + Fulv 9/103 (8.7)	NE (NE, NE)			
	Yes	4/ 68 (5.9)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv 10/112 (8.9)	NE (NE, NE)	0.587	0.78	(0.31, 1.93)
Number of metastatic sites	Yes	5/ 57 (8.8)	NE (NE, NE)	0.629	1.38	(0.37, 5.16)
	< 3	Placebo qd + Fulv 9/112 (8.0)	NE (NE, NE)			
	>= 3	4/ 59 (6.8)	NE (22.2, NE)			

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

Subgroup	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	11/121 (9.1)	NE (NE, NE)	0.959	0.98	(0.40, 2.36)
	Placebo qd + Fulv	4/ 48 (8.3)	NE (NE, NE)	0.865	1.13	(0.28, 4.64)
PIK4CA Mutation by location	Exon 20	4/ 80 (5.0)	NE (NE, NE)	0.994	0.99	(0.27, 3.72)
	Exon 9	7/ 77 (9.1)	NE (24.8, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 20	5/ 92 (5.4)	NE (NE, NE)	0.443	1.46	(0.55, 3.84)
	Exon 9	10/ 68 (14.7)	NE (26.7, NE)			
	E542K	5/ 29 (17.2)	NE (22.2, NE)			
	E545X	1/ 43 (2.3)	NE (NE, NE)			
	H1047X	4/ 80 (5.0)	NE (NE, NE)			
Progesterone receptor status	E542K	4/ 20 (20.0)	27.6 (26.7, NE)	0.710	0.77	(0.20, 2.99)
	E545X	6/ 45 (13.3)	NE (24.0, NE)	0.076	5.51	(0.66, 45.83)
	H1047X	5/ 92 (5.4)	NE (NE, NE)	0.994	0.99	(0.27, 3.72)
Prior Tamoxifen use	Negative	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)	0.231	3.45	(0.40, 29.73)
	Positive	12/131 (9.2)	NE (NE, NE)			
	Negative	5/ 46 (10.9)	NE (27.6, NE)			
PTEN loss of expression	Positive	10/120 (8.3)	NE (NE, NE)	0.554	0.77	(0.33, 1.81)
	No	8/110 (7.3)	NE (NE, NE)			
	Yes	5/ 61 (8.2)	NE (NE, NE)			
Race	No	10/109 (9.2)	NE (NE, NE)	0.769	1.15	(0.45, 2.92)
	Yes	5/ 60 (8.3)	NE (NE, NE)			
	No	11/156 (7.1)	NE (NE, NE)			
	Yes	1/ 14 (7.1)	NE (3.1, NE)			
Region	No	14/163 (8.6)	NE (NE, NE)	0.917	1.04	(0.47, 2.30)
	Yes	1/ 6 (16.7)	NE (1.8, NE)			
	Asian	2/ 40 (5.0)	NE (NE, NE)			
	Black or African American	1/ 3 (33.3)	24.8 (NE, NE)			
	Other	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)			
Region	White	8/108 (7.4)	NE (NE, NE)	0.157	3.09	(0.60, 15.99)
	White	5/ 34 (14.7)	NE (12.9, NE)			
	Black or African American	0/ 1 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other	1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)			
	White	9/117 (7.7)	NE (NE, NE)			
White	2/ 38 (5.3)	NE (NE, NE)	0.293	0.30	(0.03, 3.28)	
White	9/117 (7.7)	NE (NE, NE)	0.720	0.84	(0.32, 2.20)	
Asia	2/ 38 (5.3)	NE (NE, NE)				

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	Europe	8/ 86 (9.3)	NE (NE, NE)			
	Latin America	1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)			
	North America	2/ 24 (8.3)	24.8 (24.8, NE)			
	Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Asia	5/ 32 (15.6)	NE (12.9, NE)	0.170	3.00	(0.58, 15.54)
	Europe	6/ 86 (7.0)	NE (NE, NE)	0.367	0.62	(0.21, 1.79)
	Latin America	1/ 14 (7.1)	NE (26.7, NE)	0.908	1.18	(0.07, 20.82)
	North America	2/ 19 (10.5)	NE (24.0, NE)	0.866	0.84	(0.12, 6.12)
	Other	1/ 18 (5.6)	NE (NE, NE)	0.480	4.71E7	(0.00, NE)
Prior CDK4/6 inhibitor	No prior use	13/160 (8.1)	NE (NE, NE)			
	Prior use	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	14/160 (8.8)	NE (NE, NE)	0.765	0.89	(0.42, 1.90)
	Prior use	1/ 9 (11.1)	NE (1.8, NE)	0.273	9.79E7	(0.00, NE)
Presence of lung and/or liver metastases	Absent	11/ 86 (12.8)	NE (24.8, NE)			
	Present	2/ 85 (2.4)	NE (NE, NE)			
	Absent	9/ 85 (10.6)	NE (NE, NE)	0.329	0.64	(0.27, 1.56)
	Present	6/ 84 (7.1)	NE (NE, NE)	0.171	2.91	(0.59, 14.46)
Visceral disease	No	9/ 72 (12.5)	NE (24.8, NE)			
	Yes	4/ 99 (4.0)	NE (NE, NE)			
	No	8/ 76 (10.5)	NE (NE, NE)	0.395	0.66	(0.25, 1.73)
	Yes	7/ 93 (7.5)	NE (NE, NE)	0.319	1.86	(0.54, 6.43)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.

[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.

[c] Hazard Ratio of Alpelisib combination versus reference placebo arm

[d] Based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t113_13i.sas@@/main/2 06MAY20:05:56

Final

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

Table 11.3-14.i
Time to first grade 3/4 AESI 'Pancreatitis' by treatment in subgroup i
(Safety Set, PIK3CA mutant cohort)

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c] 95% CI [d]	
Age (<65 Years/=65 Years)	<65	Placebo qd + Fulv	5/ 88 (5.7)	NE (NE, NE)	0.719	0.80 (0.24, 2.66)
	>=65		7/ 83 (8.4)	NE (NE, NE)		
	<65	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 95 (6.3)	NE (NE, NE)	0.843	0.89 (0.30, 2.66)
	>=65		6/ 74 (8.1)	NE (NE, NE)		
Age (<75 Years/=75 Years)	<75	Placebo qd + Fulv	10/145 (6.9)	NE (NE, NE)	0.728	0.86 (0.36, 2.03)
	>=75		2/ 26 (7.7)	NE (NE, NE)		
	<75	Alpelisib 300mg qd + Fulv	11/149 (7.4)	NE (NE, NE)	0.860	0.78 (0.07, 9.01)
	>=75		1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)		
Bone lesions only	No	Placebo qd + Fulv	9/136 (6.6)	NE (NE, NE)	0.997	1.00 (0.40, 2.46)
	Yes		3/ 35 (8.6)	NE (NE, NE)		
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/127 (7.9)	NE (NE, NE)	0.425	0.49 (0.08, 2.93)
	Yes		2/ 42 (4.8)	NE (NE, NE)		
ECOG performance status	0	Placebo qd + Fulv	7/113 (6.2)	NE (NE, NE)	0.608	1.29 (0.48, 3.46)
	1		5/ 57 (8.8)	NE (NE, NE)		
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/112 (8.9)	NE (NE, NE)	0.188	0.34 (0.07, 1.80)
	1		2/ 56 (3.6)	NE (18.6, NE)		
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + Fulv	4/ 70 (5.7)	NE (NE, NE)	0.535	0.62 (0.14, 2.80)
	First Line Endocrine Sensitive		3/ 19 (15.8)	NE (18.6, NE)		
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)		2/ 23 (8.7)	NE (NE, NE)	0.268	0.29 (0.03, 2.91)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)		1/ 45 (2.2)	NE (NE, NE)		
	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 68 (4.4)	NE (NE, NE)	0.754	0.73 (0.10, 5.30)
	First Line Endocrine Sensitive		1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)		
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)		2/ 24 (8.3)	NE (18.6, NE)	0.087	5.36 (0.62, 46.07)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)		5/ 41 (12.2)	NE (NE, NE)		
Endocrine Status	Primary resistant	Placebo qd + Fulv	3/ 22 (13.6)	NE (22.2, NE)		
	Secondary resistant		6/127 (4.7)	NE (NE, NE)		
	Sensitive		3/ 19 (15.8)	NE (18.6, NE)		

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

Subgroup			Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Estr. & Progest. receptor status	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 23 (4.3)	NE (NE, NE)	0.593	0.52	(0.05, 5.83)
	Secondary resistant		10/119 (8.4)	NE (NE, NE)	0.432	1.50	(0.54, 4.15)
	Sensitive		1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.268	0.29	(0.03, 2.91)
	Both positive	Placebo qd + Fulv	11/131 (8.4)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative		1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)			
Prior chemotherapy use	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/118 (6.8)	NE (NE, NE)	0.499	0.73	(0.29, 1.83)
	Positive Negative		4/ 46 (8.7)	NE (27.6, NE)	0.366	2.66	(0.29, 24.05)
	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	7/ 83 (8.4)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant		2/ 22 (9.1)	NE (22.2, NE)			
	No Prior Use		3/ 65 (4.6)	NE (NE, NE)			
Line of adv. anti-cancer treatment	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 78 (5.1)	NE (NE, NE)	0.246	0.49	(0.14, 1.68)
	Neoadjuvant		2/ 24 (8.3)	NE (12.9, NE)	0.346	0.39	(0.05, 2.98)
	No Prior Use		6/ 67 (9.0)	NE (NE, NE)	0.337	1.94	(0.48, 7.82)
	First Line	Placebo qd + Fulv	7/ 89 (7.9)	NE (NE, NE)			
	Second Line		5/ 81 (6.2)	NE (NE, NE)			
Presence of liver metastases	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 88 (4.5)	NE (NE, NE)	0.216	0.46	(0.14, 1.60)
	Second Line		8/ 79 (10.1)	NE (NE, NE)	0.476	1.50	(0.49, 4.59)
	No	Placebo qd + Fulv	11/118 (9.3)	NE (NE, NE)			
	Yes		1/ 53 (1.9)	NE (9.2, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/120 (8.3)	NE (NE, NE)	0.618	0.80	(0.34, 1.90)
Presence of lung metastases	Yes		2/ 49 (4.1)	NE (NE, NE)	0.687	1.63	(0.15, 18.27)
	No	Placebo qd + Fulv	8/103 (7.8)	NE (NE, NE)			
	Yes		4/ 68 (5.9)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/112 (6.3)	NE (NE, NE)	0.384	0.64	(0.23, 1.77)
	Yes		5/ 57 (8.8)	NE (NE, NE)	0.634	1.38	(0.37, 5.13)
Number of metastatic sites	< 3	Placebo qd + Fulv	8/112 (7.1)	NE (NE, NE)			
	>= 3		4/ 59 (6.8)	NE (22.2, NE)			
	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/121 (6.6)	NE (NE, NE)	0.716	0.83	(0.31, 2.22)
	>= 3		4/ 48 (8.3)	NE (NE, NE)	0.865	1.13	(0.28, 4.64)
	PIK4CA Mutation by location	Exon 20	Placebo qd + Fulv	4/ 80 (5.0)	NE (NE, NE)		
	Exon 9		6/ 77 (7.8)	NE (NE, NE)			

Subgroup	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]			
			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]		
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 92 (5.4)	NE (NE, NE)	0.994	0.99	(0.27, 3.72)
	Exon 9	Placebo qd + Fulv	7/ 68 (10.3)	NE (NE, NE)	0.744	1.20	(0.40, 3.57)
	E542K		4/ 29 (13.8)	NE (22.2, NE)			
	E545X		1/ 43 (2.3)	NE (NE, NE)			
	H1047X		4/ 80 (5.0)	NE (NE, NE)			
Progesterone receptor status	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 20 (15.0)	NE (27.6, NE)	0.823	0.83	(0.18, 3.84)
	E545X	Placebo qd + Fulv	4/ 45 (8.9)	NE (NE, NE)	0.994	0.99	(0.27, 3.72)
	H1047X		5/ 92 (5.4)	NE (NE, NE)			
	Negative		1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)			
	Positive		11/131 (8.4)	NE (NE, NE)			
Prior Tamoxifen use	Negative	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 46 (8.7)	NE (27.6, NE)	0.366	2.66	(0.29, 24.05)
	Positive	Placebo qd + Fulv	8/120 (6.7)	NE (NE, NE)	0.482	0.72	(0.29, 1.80)
	No		7/110 (6.4)	NE (NE, NE)			
	Yes		5/ 61 (8.2)	NE (NE, NE)			
	No		8/109 (7.3)	NE (NE, NE)			
PTEN loss of expression	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 60 (6.7)	NE (NE, NE)	0.399	0.56	(0.15, 2.15)
	No	Placebo qd + Fulv	10/156 (6.4)	NE (NE, NE)	0.878	0.93	(0.40, 2.20)
	Yes		1/ 14 (7.1)	NE (4.9, NE)			
	No		11/163 (6.7)	NE (NE, NE)			
	Yes		1/ 6 (16.7)	NE (1.8, NE)			
Race	Asian	Placebo qd + Fulv	2/ 40 (5.0)	NE (NE, NE)	0.248	0.00	(0.00, NE)
	Black or African American		0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other		2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)			
	White		8/108 (7.4)	NE (NE, NE)			
	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 34 (14.7)	NE (12.9, NE)	0.157	3.09	(0.60, 15.99)
Region	Black or African American	Placebo qd + Fulv	0/ 1 (0.0)	NE (NE, NE)	0.079	0.00	(0.00, NE)
	Other		0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)			
	White		7/117 (6.0)	NE (NE, NE)			
	Asia		2/ 38 (5.3)	NE (NE, NE)			
	Europe		8/ 86 (9.3)	NE (NE, NE)			
	Latin America	1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)				
North America	1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)					
Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)					

Subgroup			Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank	Cox model [a]	
					test [a]	Hazard	95% CI
					p-value	ratio [c]	[d]
Prior CDK4/6 inhibitor	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 32 (15.6)	NE (12.9, NE)	0.170	3.00	(0.58, 15.54)
	Europe		5/ 86 (5.8)	NE (NE, NE)	0.222	0.50	(0.16, 1.55)
	Latin America		0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)	0.232	0.00	(0.00, NE)
	North America		1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)	0.957	0.93	(0.06, 14.83)
	Other		1/ 18 (5.6)	NE (NE, NE)	0.480	4.71E7	(0.00, NE)
	No prior use	Placebo qd + Fulv	12/160 (7.5)	NE (NE, NE)			
	Prior use		0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	11/160 (6.9)	NE (NE, NE)	0.565	0.78	(0.35, 1.78)
	Prior use		1/ 9 (11.1)	NE (1.8, NE)	0.273	9.79E7	(0.00, NE)
	Absent	Placebo qd + Fulv	10/ 86 (11.6)	NE (NE, NE)			
Presence of lung and/or liver metastases	Present		2/ 85 (2.4)	NE (NE, NE)			
	Absent	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 85 (7.1)	NE (NE, NE)	0.164	0.49	(0.18, 1.36)
	Present		6/ 84 (7.1)	NE (NE, NE)	0.171	2.91	(0.59, 14.47)
	No	Placebo qd + Fulv	8/ 72 (11.1)	NE (NE, NE)			
	Yes		4/ 99 (4.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 76 (6.6)	NE (NE, NE)	0.211	0.49	(0.16, 1.52)
Visceral disease	Yes		7/ 93 (7.5)	NE (NE, NE)	0.319	1.86	(0.54, 6.44)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.

[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.

[c] Hazard Ratio of Alpelisib combination versus reference placebo arm

[d] Based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_2/pgm/saf/ger_t113_14i.sas@@/main/2 06MAY20:05:57

Final

4.7.5 SOLAR-1-Studie: 3. Datenschnitt vom 23. April 2020

Tabelle 4-41: Ausmaß des Zusatznutzens Alpelisib + Fulvestrant vs. Fulvestrant

Endpunktkategorie Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
3. Datenschnitt 23. April 2020		
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)	Gesamtpopulation: Median (Monate): 39,3 vs. 31,4 HR: 0,86 [0,64; 1,15]; p = 0,30	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 29,7 vs. 25,2 HR: 0,77 [0,47; 1,23]; p = 0,271	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Gesamtpopulation: Median (Monate): 11,0 vs. 5,7 HR: 0,64 [0,50; 0,81]; p = 0,0002 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 9,2 vs. 3,7 HR: 0,59 [0,38; 0,90]; p = 0,014 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung** Fatigue	Gesamtpopulation: Median (Monate): 27,7 vs. 25,0 HR: 1,08 [0,74; 1,57]; p = 0,720	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 27,7 vs. 12,9 HR: 0,57 [0,29; 1,14]; p = 0,103	Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit / Erbrechen	Gesamtpopulation: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,83 [0,12; 5,94]; p = 0,855	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: n.i.A; p = 0,488	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	Gesamtpopulation: Median (Monate): 41,4 vs. n.e. HR: 0,83 [0,53; 1,31]; p = 0,430	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunktkategorie Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
3. Datenschnitt 23. April 2020		
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. 9,2 HR: 0,34 [0,15; 0,74]; p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß erheblich
Dyspnoe	Gesamtpopulation: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,37 [0,10; 1,44]; p = 0,135	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: n.i.A; p = 0,024 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Schlaflosigkeit	Gesamtpopulation: Median (Monate): n.e. vs. 41,7 HR: 0,76 [0,39; 1,48]; p = 0,381	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,75 [0,26; 2,17]; p = 0,595	Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	Gesamtpopulation: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,93 [0,40; 2,14]; p = 0,855	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,77 [0,18; 3,31]; p = 0,724	Zusatznutzen nicht belegt
Obstipation	Gesamtpopulation: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,49 [0,18; 1,33]; p = 0,151	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,10 [0,01; 0,78]; p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Diarrhoe	Gesamtpopulation: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,66 [0,15; 18,35]; p = 0,676	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: n.i.P; p = 0,177	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunktkategorie Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
3. Datenschnitt 23. April 2020		
Krankheitssymptomatik (BPI-SF) – Zeit bis zur Verschlechterung*** Stärkster Schmerz	Gesamtpopulation: Median (Monate): 47,0 vs. n.e. HR: 1,02 [0,64; 1,62]; p = 0,926	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 47,0 vs. 22,1 HR: 0,58 [0,26; 1,32]; p = 0,187	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz-Schweregrad-Index	Gesamtpopulation: Median (Monate): 28,6 vs. n.e. HR: 1,02 [0,69; 1,50]; p = 0,924	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 32,2 vs. 9,2 HR: 0,53 [0,27; 1,04]; p = 0,058	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz-Interferenz-Index	Gesamtpopulation: Median (Monate): 41,4 vs. n.e. HR: 0,90 [0,59; 1,37]; p = 0,622	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. 11,2 HR: 0,44 [0,19; 1,01]; p = 0,043 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß gering
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung§ 7 Punkte-Kriterium	Gesamtpopulation: Median (Monate): 30,4 vs. 18,4 HR: 0,91 [0,64; 1,31]; p = 0,579	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 17,3 vs. 14,8 HR: 1,14 [0,41; 3,14]; p = 0,806	Zusatznutzen nicht belegt
10 Punkte-Kriterium	Gesamtpopulation: Median (Monate): 38,7 vs. 22,1 HR: 0,83 [0,57; 1,20]; p = 0,299	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 36,0 vs. 14,8 HR: 0,89 [0,44; 1,79]; p = 0,731	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunktkategorie Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
3. Datenschnitt 23. April 2020		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ- C30) – Zeit bis zur Verschlechterung^{§§} Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	Gesamtpopulation: Median (Monate): 19,4 vs. 20,2 HR: 1,02 [0,72; 1,44]; p = 0,949	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 27,7 vs. 11,5 HR: 0,64 [0,33; 1,21]; p = 0,163	Zusatznutzen nicht belegt
Körperliche Funktion	Gesamtpopulation: Median (Monate): 30,4 vs. 24,9 HR: 0,77 [0,52; 1,13]; p = 0,186	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 27,7 vs. 7,5 HR: 0,48 [0,25; 0,94]; p = 0,028 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß gering
Rollenfunktion	Gesamtpopulation: Median (Monate): 22,1 vs. 25,0 HR: 0,90 [0,62; 1,30]; p = 0,562	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 19,5 vs. 3,7 HR: 0,44 [0,23; 0,84]; p = 0,011 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Emotionale Funktion	Gesamtpopulation: Median (Monate): 26,3 vs. 27,7 HR: 1,03 [0,70; 1,51]; p = 0,878	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 19,5 vs. 12,0 HR: 0,58 [0,29; 1,13]; p = 0,096	Zusatznutzen nicht belegt
Kognitive Funktion	Gesamtpopulation: Median (Monate): 33,1 vs. 25,6 HR: 0,84 [0,56; 1,25]; p = 0,394	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. 14,3 HR: 0,58 [0,28; 1,21]; p = 0,147	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunktkategorie Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
3. Datenschnitt 23. April 2020		
Soziale Funktion	Gesamtpopulation: Median (Monate): 30,4 vs. 30,4 HR: 1,13 [0,76; 1,70]; p = 0,565	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 27,7 vs. 14,8 HR: 0,61 [0,29; 1,29]; p = 0,188	Zusatznutzen nicht belegt
Verträglichkeit – Zeit bis zum (ersten) Ereignis		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)	Gesamtpopulation: Median (Monate): 0,9 vs. n.e. HR: 3,97 [2,92; 5,41]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 0,9 vs. n.e. HR: 3,54 [2,13; 5,87]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Gesamtpopulation: Median (Monate): 27,3 vs. n.e. HR: 2,01 [1,33; 3,04]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 27,3 vs. n.e. HR: 2,12 [1,02; 4,43]; p = 0,041 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch [†] führten	Gesamtpopulation: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 4,94 [2,49; 9,80]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 40,7 vs. n.e. HR: 3,70 [1,20; 11,39]; p = 0,015 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)		
Hyperglykämie	Gesamtpopulation: Median (Monate): 1,0 vs. n.e. HR: 10,94 [6,55; 18,26]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens

Endpunktkategorie Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
3. Datenschnitt 23. April 2020		
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 0,5 vs. n.e. HR: 12,07 [5,04; 28,87]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Exanthem/Hautausschlag	Gesamtpopulation: Median (Monate): 1,2 vs. n.e. HR: 9,84 [5,71; 16,96]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 3,8 vs. n.e. HR: 21,25 [5,03; 89,89]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Schwere kutane Reaktionen	Gesamtpopulation: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: n.i.P; p = 0,081	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: nicht berechnet (kein Ereignis)	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Hypersensitivität und anaphylaktische Reaktionen	Gesamtpopulation: Median (Monate): 38,7 vs. n.e. HR: 4,29 [1,88; 9,78]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 3,42 [0,69; 16,99]; p = 0,109	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Pneumonitis	Gesamtpopulation: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,73 [0,16; 19,15]; p = 0,651	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: n.i.P; p = 0,363	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Gastrointestinale Toxizität	Gesamtpopulation: Median (Monate): 0,9 vs. n.e. HR: 3,97 [2,86; 5,50]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 1,0 vs. n.e. HR: 3,13 [1,78; 5,49]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens

Endpunktkategorie Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
3. Datenschnitt 23. April 2020		
Pankreatitis	Gesamtpopulation: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,97 [0,46; 2,04]; p = 0,932	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,51 [0,12; 2,17]; p = 0,357	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Osteonekrose des Kiefers	Gesamtpopulation: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 4,60 [1,02; 20,76]; p = 0,029 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens[‡]
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,06 [0,09; 12,93]; p = 0,964	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
<p>* Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.</p> <p>** Eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>*** Eine Zunahme des Scores um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>§ Eine Verminderung des Scores um mindestens 7 Punkte bzw. 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>§§ Eine Verminderung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>† Therapieabbruch definiert als Beendigung der Therapie mit Alpelisib bzw. Placebo und/oder Fulvestrant, d. h. eine Beendigung der Fulvestrant-Behandlung unter Fortführung der Alpelisib- bzw. Placebo-Behandlung war im Rahmen der Studie ebenso gestattet wie die Beendigung der Alpelisib- bzw. Placebo-Behandlung unter Fortführung der Fulvestrant-Behandlung. Abbrüche der Studienmedikationen wegen unerwünschter Ereignisse: Alpelisib + Fulvestrant-Arm 26,6 % Alpelisib und 3,6 % Fulvestrant versus Placebo + Fulvestrant-Arm 5,8 % Placebo und 1,8 % Fulvestrant.</p> <p>‡ Überwiegend nicht-schwere Osteonekrose des Kiefers (CTCAE-Grad 1/2). CTCAE-Grad 3/4-Ereignisse lagen bei 5 von 11 Kieferosteonekrosen im Alpelisib + Fulvestrant-Arm vor (kein signifikanter Unterschied versus Placebo + Fulvestrant: p = 0,052). Alle 11 Osteonekrosen des Kiefers traten bei Patientinnen auf, die mit Bisphosphonaten oder Denosumab vor/nach Einleitung der Alpelisib-Therapie behandelt worden waren. Daher wurde in die Fachinformation u. a. ein Passus aufgenommen, wonach Vorsicht geboten ist, wenn Alpelisib und Bisphosphonate oder Denosumab entweder gleichzeitig oder sequenziell verwendet werden.</p> <p>Abkürzungen: BPI-SF, Brief Pain Index – Short Form; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status ; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D, EuroQol 5 Dimensionen Questionnaire; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht; n.i., nicht sinnvoll interpretierbar, da kein Ereignis; n.i.A, nicht sinnvoll interpretierbar, da kein Ereignis im Alpelisib + Fulvestrant-Arm; n.i.P, nicht sinnvoll interpretierbar, da kein Ereignis im Placebo + Fulvestrant-Arm; OS, Overall survival; PFS, Progression-free survival; SOC, System Organ Class; VAS, Visual analogue scale</p>		

4.7.5.1 Gesamtüberleben (OS), erste antineoplastische Therapien nach Absetzen der Studienmedikation und progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2) – 3. Datenschnitt

Die Ergebnisse des 3. Datenschnitts zu diesen Endpunkten sind in der Hauptdatei zu Modul 4A im Abschnitt 4.3.1.3.1.1 dargestellt.

4.7.5.2 Progressionsfreies Überleben (PFS), Tumoransprechen und Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – 3. Datenschnitt

Nachfolgend werden die Ergebnisse des 3. Datenschnitts vom 23. April 2020 nach einem medianen Follow-up zum PFS von 8,3 Monaten im Alpelisib + Fulvestrant-Arm bzw. 5,4 Monaten im Placebo + Fulvestrant-Arm in der Gesamtpopulation dargestellt.

Die Mediane zum PFS-Follow-up in der Subgruppe „Baseline-ECOG-PS 1“ lagen bei 6,7 Monaten im Alpelisib + Fulvestrant-Arm bzw. 3,6 Monaten im Placebo + Fulvestrant-Arm.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

Progressionsfreies Überleben (Bestimmung durch den Prüfarzt)	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 172)
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 172)
Zahl der Patientinnen (n, %)		
Ereignis	124 (73,4)	149 (86,6)
Progression	119 (70,4)	140 (81,4)
Tod*	5 (3,0)	9 (5,2)
Zensierung	45 (26,6)	23 (13,4)
Kein PFS-Ereignis	20 (11,8)	9 (5,2)
Widerruf Einwilligung	11 (6,5)	5 (2,9)
Ereignis nach ≥ 2 fehlenden Tumor-Evaluationen	7 (4,1)	4 (2,3)
Adäquate Evaluation nicht verfügbar	7 (4,1)	5 (2,9)
Hazard Ratio [95 %-KI] †; p-Wert‡	0,64 [0,50; 0,81]; p = 0,0002	
Schätzer für Überlebenszeit (Monate)		
Median [95 %-KI]**	11,0 [7,49; 14,52]	5,7 [3,65; 7,36]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		
Monat 6	64,04 [55,95; 71,04]	49,31 [41,54; 56,61]
Monat 12	46,41 [38,29; 54,12]	33,10 [26,01; 40,34]
Monat 18	35,86 [28,21; 43,56]	25,84 [19,33; 32,81]
Monat 24	26,70 [19,81; 34,06]	15,49 [10,27; 21,69]
Monat 30	19,30 [13,28; 26,17]	8,30 [4,53; 13,51]
Monat 36	16,17 [10,62; 22,77]	6,79 [3,43; 11,72]
Monat 42	16,17 [10,62; 22,77]	6,79 [3,43; 11,72]
Monat 48	16,17 [10,62; 22,77]	6,79 [3,43; 11,72]
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 58)
Zahl der Patientinnen (n, %)		
Ereignis	41 (73,2)	51 (87,9)
Hazard Ratio [95 %-KI] †; p-Wert‡	0,59 [0,38; 0,90]; p = 0,014	
Schätzer für Überlebenszeit (Monate)		
Median [95 %-KI]**	9,2 [5,32; 14,52]	3,7 [2,00; 7,36]

Progressionsfreies Überleben (Bestimmung durch den Prüfarzt)	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 172)
* Tod vor Progression.		
† Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).		
‡ p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).		
** Median (Ereigniszeitanalyse) und das zugehörige 95%-Konfidenzintervall wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt		
Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht; PFS, Progressionsfreies Überleben		

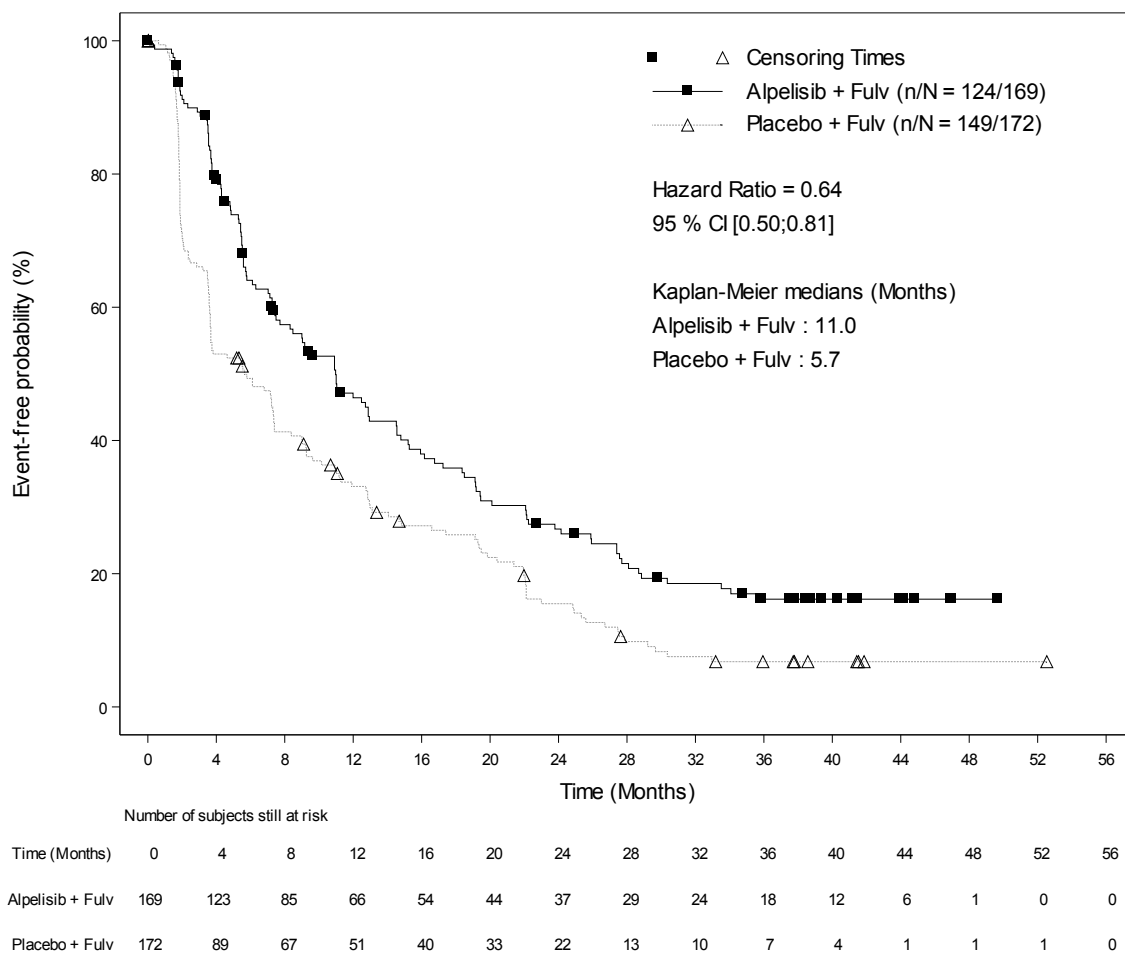


Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

Die Gesamtansprechrates wurde gemäß dem 3. Datenschnitt statistisch signifikant um den Faktor 2 (relativ) bzw. um 13,2 % (absolut) von 13,4 % auf 26,6 % verbessert ($p = 0,001$). Die klinische Nutzenrate war im Alpelisib + Fulvestrant-Arm ebenfalls statistisch signifikant höher als unter der Vergleichstherapie (61,5 % vs. 44,8 %, $p = 0,001$). Die Rate der Patientinnen mit Krankheitsprogression als bestes Ansprechen auf die Therapie war im Alpelisib + Fulvestrant-Arm deutlich geringer als im Placebo + Fulvestrant-Arm (9,5 % vs. 30,8 %). In der Subgruppe „Baseline-ECOG-PS 1“ zeigten sich ebenfalls signifikante Ergebnisse zugunsten von Alpelisib + Fulvestrant (Tabelle 4-44).

Tabelle 4-43: „Tumoransprechen“ in der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Gesamtpopulation

Tumoransprechen 3. Datenschnitt 23. April 2020	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 172)
Bestes Ansprechen* (n, %)		
Vollständiges Ansprechen (CR)	3 (1,8)	2 (1,2)
Partielles Ansprechen (PR)	42 (24,9)	21 (12,2)
Stabile Erkrankung (SD)	58 (34,3)	62 (36,0)
Non-CR/Non-PD [†]	38 (22,5)	25 (14,5)
Krankheitsprogression (PD)	16 (9,5)	53 (30,8)
Unbekannt	12 (7,1)	9 (5,2)
Gesamtansprechrates (ORR)		
Zahl der Patientinnen (n)	45	23
Prozentualer Anteil [95%-KI]**	26,6 [20,1; 34,0]	13,4 [8,7; 19,4]
p-Wert [‡]		0,001
Klinische Nutzenrate (CBR)		
Zahl der Patientinnen (n)	104	77
Prozentualer Anteil [95%-KI]**	61,5 [53,8; 68,9]	44,8 [37,2; 52,5]
p-Wert [‡]		0,001
* Definition gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1)		
**95%-Konfidenzintervall über Normal-Approximation berechnet		
† Für Patientinnen, die zur Baseline keine messbare Erkrankung aufwiesen (nach RECIST 1.1)		
‡ p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein)		
Abkürzungen: CBR, clinical benefit rate; CR, complete response; FAS, Full Analysis Set; KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht; PR, partial response; PD, progressive disease; OR, Odds Ratio; ORR, objective response rate; SD, stable disease		

Tabelle 4-44: „Tumoransprechen“ in der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel:
Subgruppe „Baseline-ECOG-PS 1“

Tumoransprechen 3. Datenschnitt 23. April 2020	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 56)	Placebo + Fulvestrant (N = 58)
Bestes Ansprechen* (n, %)		
Vollständiges Ansprechen (CR)	1 (1,8)	0 (0,0)
Partielles Ansprechen (PR)	13 (23,2)	5 (8,6)
Stabile Erkrankung (SD)	10 (17,9)	21 (36,2)
Non-CR/Non-PD [†]	16 (28,6)	7 (12,1)
Krankheitsprogression (PD)	8 (14,3)	21 (36,2)
Unbekannt	8 (14,3)	4 (6,9)
Gesamtansprechrage (ORR)		
Zahl der Patientinnen (n)	14	5
Prozentualer Anteil [95%-KI]**	25,0 [14,4; 38,4]	8,6 [2,9; 19,0]
p-Wert [‡]		0,007
Klinische Nutzenrate (CBR)		
Zahl der Patientinnen (n)	31	21
Prozentualer Anteil [95%-KI]**	55,4 [41,5; 68,7]	36,2 [24,0; 49,9]
p-Wert [‡]		0,02
* Definition gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1)		
**95%-Konfidenzintervall über Normal-Approximation berechnet		
† Für Patientinnen, die zur Baseline keine messbare Erkrankung aufwiesen (nach RECIST 1.1)		
‡ p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein)		
Abkürzungen: CBR, clinical benefit rate; CR, complete response; FAS, Full Analysis Set; KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht; PR, partial response; PD, progressive disease; OR, Odds Ratio; ORR, objective response rate; SD, stable disease		

Wie die Analyse der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ergab, war die Einleitung einer zytotoxischen Chemotherapie im Alpelisib + Fulvestrant-Arm statistisch signifikant später erforderlich als im Kontrollarm der Studie (HR: 0,72 [0,56; 0,92]; $p = 0,008$). In der Subgruppe „Baseline-ECOG-PS 1“ war der Unterschied trotz der niedrigeren HR bei den geringeren Patientenzahlen nicht signifikant (HR: 0,68 [0,44; 1,04]; $p = 0,077$) (Tabelle 4-45).

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie 3. Datenschnitt 23. April 2020	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 172)
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	122 (65,1)	138 (76,7)
Chemotherapie	95 (56,2)	109 (63,4)
Tod*	27 (16,0)	29 (16,9)
Zensierungen		
Nicht mehr in der Studie (n, %) **	12 (7,1)	10 (5,8)
Kein Ereignis (n, %)	35 (20,7)	24 (14,0)
Hazard Ratio [95 %-KI]†	0,72 [0,56; 0,92]	
p-Wert‡	p = 0,008	
Median [95%-KI], in Wochen	77,4 [58,1; 101,4]	46,1 [37,9; 64,4]
Perzentil [95%-KI] (Wochen)§		
25%-Quantil	32,4 [26,0; 40,0]	16,1 [11,6; 20,6]
75%-Quantil	159,1 [134,0; n.e.]	132,7 [103,6; 161,1]
Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 58)
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	44 (78,6)	49 (84,5)
Hazard Ratio [95 %-KI]†	0,68 [0,44; 1,04]	
p-Wert‡	p = 0,077	
Median [95%-KI], in Monaten	11,3 [7,7; 17,1]	9,9 [4,7; 12,6]
* Tod vor Beginn einer Chemotherapie		
** Beinhaltet Patientinnen, die „loss to follow-up“ sind oder die Einverständniserklärung zurückgezogen haben.		
† Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).		
‡ Logrank-Test (zweiseitig) stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).		
§ Perzentile und zugehörige KI berechnet nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982)		
Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht		

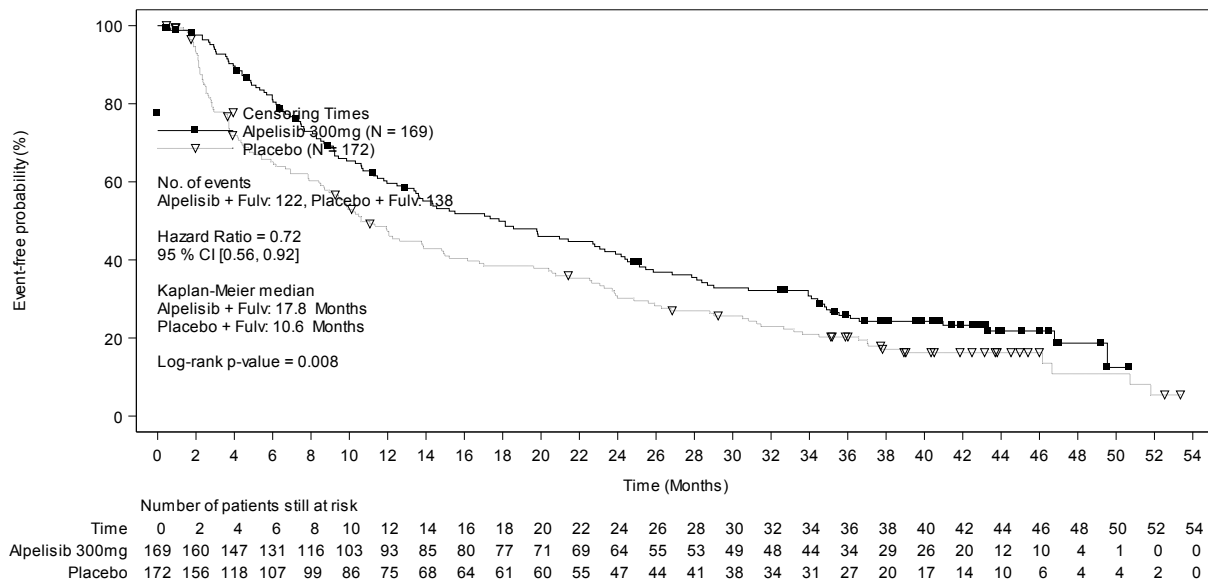


Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

4.7.5.3 Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – 3. Datenschnitt

Tabelle 4-46: Anteil der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen zur „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-C30) in Relation zu den in der Studie befindlichen Patientinnen (verschiedene Zeitfenster)*

Zeitfenster bis [†]	Gesamtpopulation				Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1			
	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)		Alpelisib + Fulvestrant (n=56)		Placebo + Fulvestrant (n=58)	
	Pat. in der Studie		Pat. in der Studie		Pat. in der Studie		Pat. in der Studie	
	am Stichtag (n)	mit auswertbarem Fragebogen [‡] (Anteil, %)	am Stichtag (n)	mit auswertbarem Fragebogen [‡] (Anteil, %)	am Stichtag (n)	mit auswertbarem Fragebogen [‡] (Anteil, %)	am Stichtag (n)	mit auswertbarem Fragebogen [‡] (Anteil, %)
Baseline	169	161 (95,3)	172	167 (97,1)	56	52 (92,9)	58	58 (100,0)
Zyklus 3	157	143 (91,1)	159	138 (86,8)	48	42 (87,5)	50	47 (94,0)
Zyklus 5	138	125 (90,6)	104	98 (94,2)	42	36 (85,7)	31	29 (93,5)
Zyklus 7	114	103 (90,4)	89	81 (91,0)	33	28 (84,8)	26	25 (96,2)
Zyklus 9	98	87 (88,8)	78	71 (91,0)	28	25 (89,3)	23	21 (91,3)
Zyklus 11	85	77 (90,6)	66	59 (89,4)	24	24 (100,0)	18	15 (83,3)
Zyklus 13	78	69 (88,5)	58	50 (86,2)	22	19 (86,4)	15	14 (93,3)
Zyklus 15	68	61 (89,7)	51	45 (88,2)	18	16 (88,9)	12	12 (100,0)
Zyklus 17	60	49 (81,7)	43	40 (93,0)	16	12 (75,0)	8	8 (100,0)
Zyklus 19	54	50 (92,6)	40	36 (90,0)	14	13 (92,9)	5	5 (100,0)
Zyklus 22	46	38 (82,6)	37	33 (89,2)	10	9 (90,0)	5	5 (100,0)
Zyklus 25	41	35 (85,4)	31	25 (80,6)	10	9 (90,0)	3	3 (100,0)
Zyklus 28	37	25 (67,6)	24	21 (87,5)	10	7 (70,0)	2	1 (50,0)
Zyklus 31	31	27 (87,1)	18	15 (83,3)	8	8 (100,0)	2	2 (100,0)
Zyklus 34	26	21 (80,8)	14	9 (64,3)	6	5 (83,3)	1	1 (100,0)
Zyklus 37	23	17 (73,9)	10	7 (70,0)	6	6 (100,0)	1	0
Zyklus 40	22	17 (77,3)	8	7 (87,5)	6	5 (83,3)	1	1 (100,0)
Zyklus 43	18	14 (77,8)	6	5 (83,3)	5	4 (80,0)	0	0
Zyklus 46	14	9 (64,3)	4	3 (75,0)	5	5 (100,0)	0	0
Zyklus 49	7	3 (42,9)	1	1 (100,0)	3	2 (66,7)	0	0
Zyklus 52	2	2 (100,0)	1	1 (100,0)	1	1 (100,0)	0	0
Zyklus 55	1	0	1	1 (100,0)	0	0	0	0
Zyklus 58	0	0	1	1 (100,0)	0	0	0	0

* 3. Datenschnitt vom 23.04.2020 nach einem medianen Follow-up von 7,9 Monaten im Alpelisib-Arm bzw. 3,8 Monaten im Placebo-Arm in der Gesamtpopulation und von 5,6 Monaten im Alpelisib-Arm bzw. 3,7 Monaten im Placebo-Arm der Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1.

[†] Stichtag jeweils am Tag 1 des Zyklus. Manche Patientinnen füllten einen Fragebogen in dem Zeitfenster aus, schieden jedoch vor dem Stichtag aus und waren dementsprechend nicht „präsent“, so dass der dazugehörige Fragebogen nicht zu dem Zeitfenster gezählt wurde.

[‡] Der Fragebogen war auswertbar, wenn unter den einzelnen Scores mindestens einer verwertbar war.

Zeitfenster bis [†]	Gesamtpopulation				Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1			
	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)		Alpelisib + Fulvestrant (n=56)		Placebo + Fulvestrant (n=58)	
	Pat. in der Studie		Pat. in der Studie		Pat. in der Studie		Pat. in der Studie	
	am Stich- tag (n)	mit auswertbarem Fragebogen [‡] (Anteil, %)	am Stich- tag (n)	mit auswertbarem Fragebogen [‡] (Anteil, %)	am Stich- tag (n)	mit auswertbarem Fragebogen [‡] (Anteil, %)	am Stich- tag (n)	mit auswertbarem Fragebogen [‡] (Anteil, %)
Abkürzung: EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30								

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 172)
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Fatigue		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	61/169 (36,1)	50/172 (29,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	27,7 [14,8; 38,7]	25,0 [13,8; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	1,08 [0,74; 1,57]	
p-Wert‡	0,720	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	17/56 (30,4)	22/58 (37,9)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	27,7 [14,8; n.e.]	12,9 [4,7; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,57 [0,29; 1,14]	
p-Wert‡	0,103	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Übelkeit / Erbrechen		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	2/169 (1,2)	2/172 (1,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,83 [0,12; 5,94]	
p-Wert‡	0,855	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	0/56 (0,0)	1/58 (1,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	n.i.	
p-Wert‡	0,488	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Schmerzen		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	38/169 (22,5)	37/172 (21,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	41,4 [30,4; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]

Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 172)
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,83 [0,53; 1,31]	
p-Wert [‡]	0,430	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	10/56 (17,9)	23/58 (39,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [35,0; n.e.]	9,2 [5,6; 16,6]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,34 [0,15; 0,74]	
p-Wert [‡]	0,005	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Dyspnoe		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	3/169 (1,8)	7/172 (4,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,37 [0,10; 1,44]	
p-Wert [‡]	0,135	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	0/56 (0,0)	5/58 (8,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	n.i.	
p-Wert [‡]	0,024	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Schlaflosigkeit		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	16/169 (9,5)	19/172 (11,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	41,7 [41,7.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,76 [0,39; 1,48]	
p-Wert [‡]	0,381	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	6/56 (10,7)	9/58 (15,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [14,8; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,75 [0,26; 2,17]	
p-Wert [‡]	0,595	

Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 172)
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Appetitverlust		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	11/169 (6,5)	11/172 (6,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,93 [0,40; 2,14]	
p-Wert‡	0,855	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	3/56 (5,4)	5/58 (8,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,77 [0,18; 3,31]	
p-Wert‡	0,724	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Obstipation		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	6/169 (3,6)	11/172 (6,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,49 [0,18; 1,33]	
p-Wert‡	0,151	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	1/56 (1,8)	9/58 (15,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [11,5; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,10 [0,01; 0,78]	
p-Wert‡	0,007	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Diarrhoe		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	3/169 (1,8)	1/172 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	1,66 [0,15; 18,35]	
p-Wert‡	0,676	

Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 172)
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	2/56 (3,6)	0/58 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		n.i.
p-Wert [‡]		0,177
<p>* Eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.</p> <p>[†] Hazard-Ratio basierend auf Wald-Test aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).</p> <p>[‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).</p> <p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS, Full Analysis Set; KI, Konfidenzintervall; n, Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis; N, Anzahl der Patientinnen in der FAS-Population; n.e., nicht erreicht; n.i., nicht sinnvoll interpretierbar</p>		

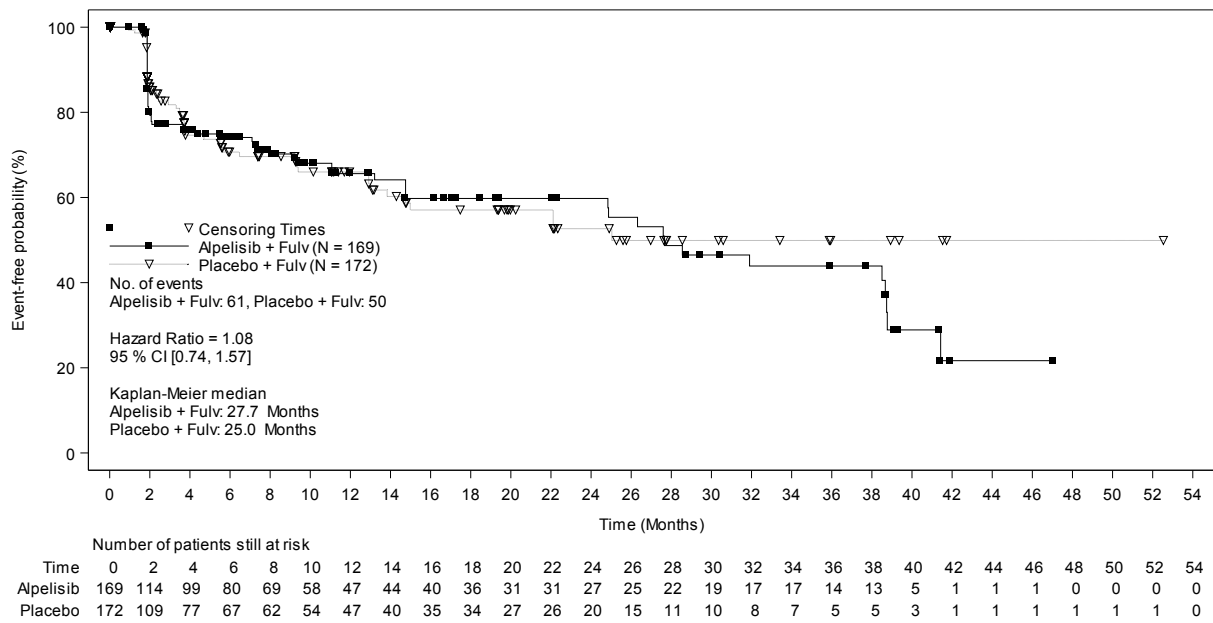


Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

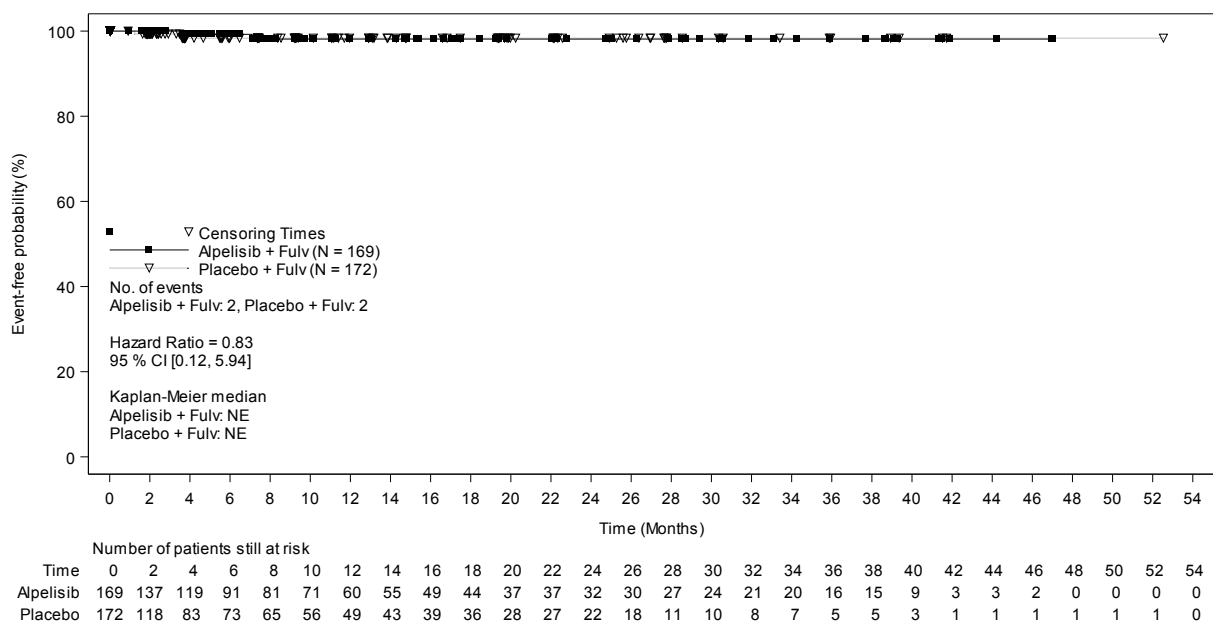


Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Übelkeit/Erbrechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

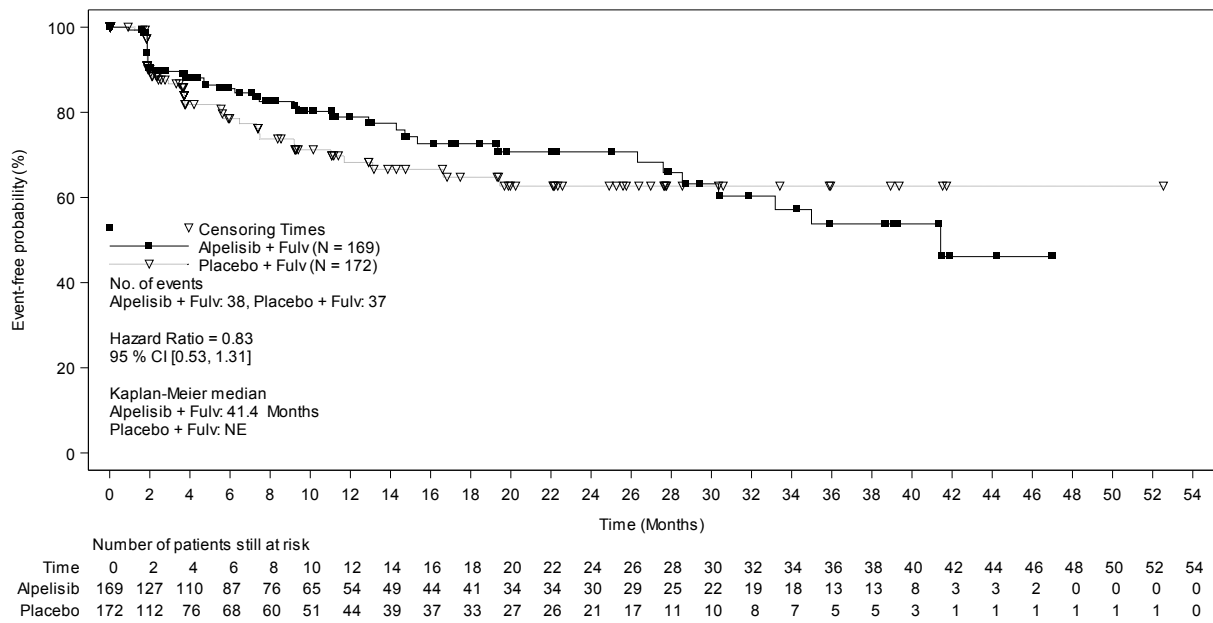


Abbildung 4-239: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Schmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

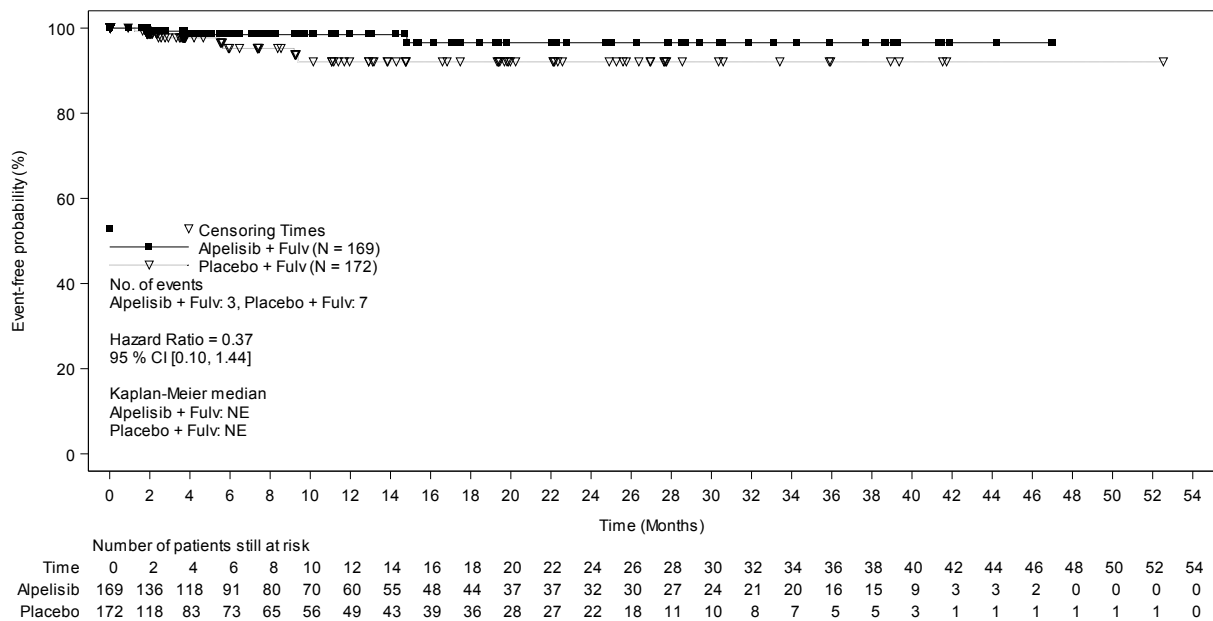


Abbildung 4-240: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Dyspnoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

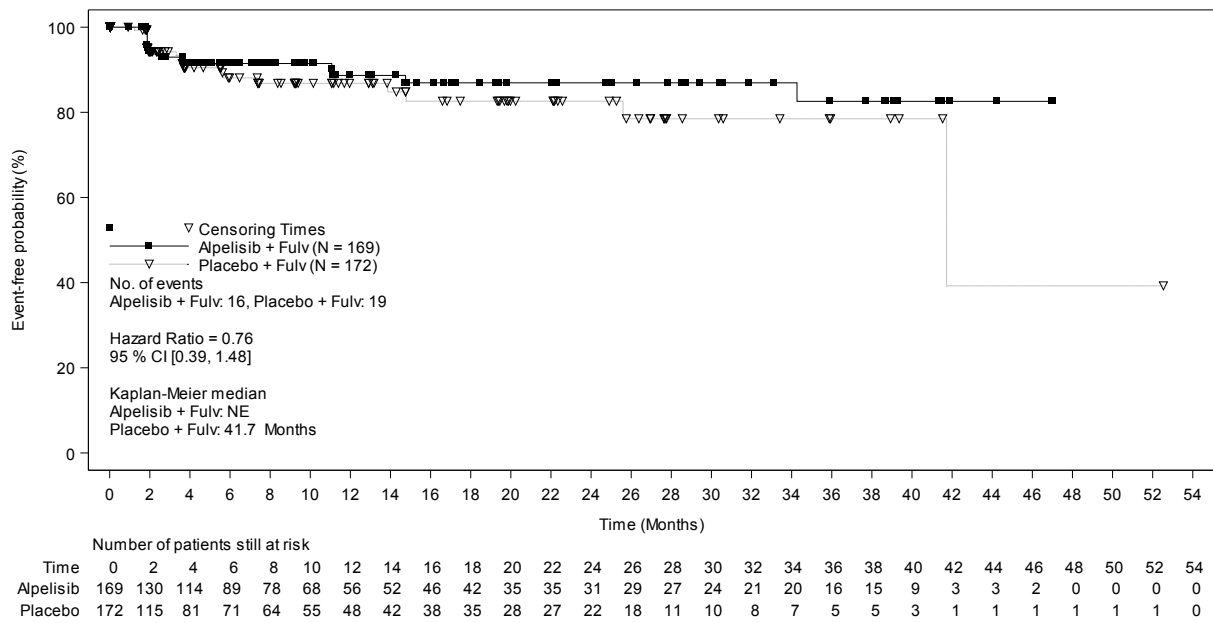


Abbildung 4-241: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Schlaflosigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

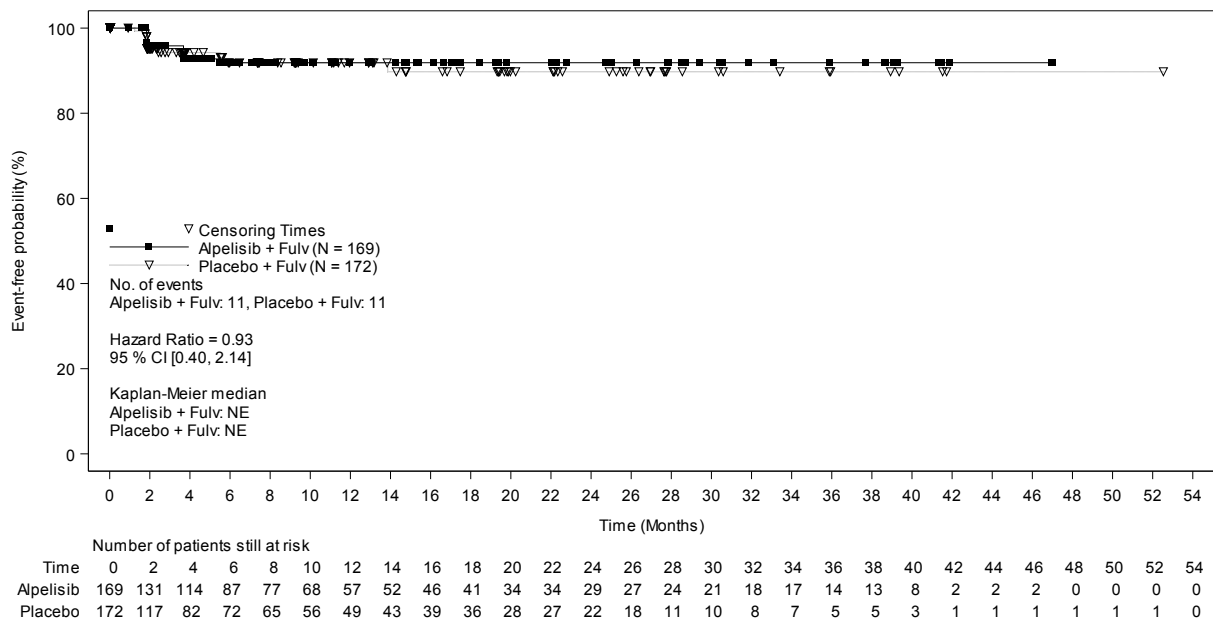


Abbildung 4-242: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

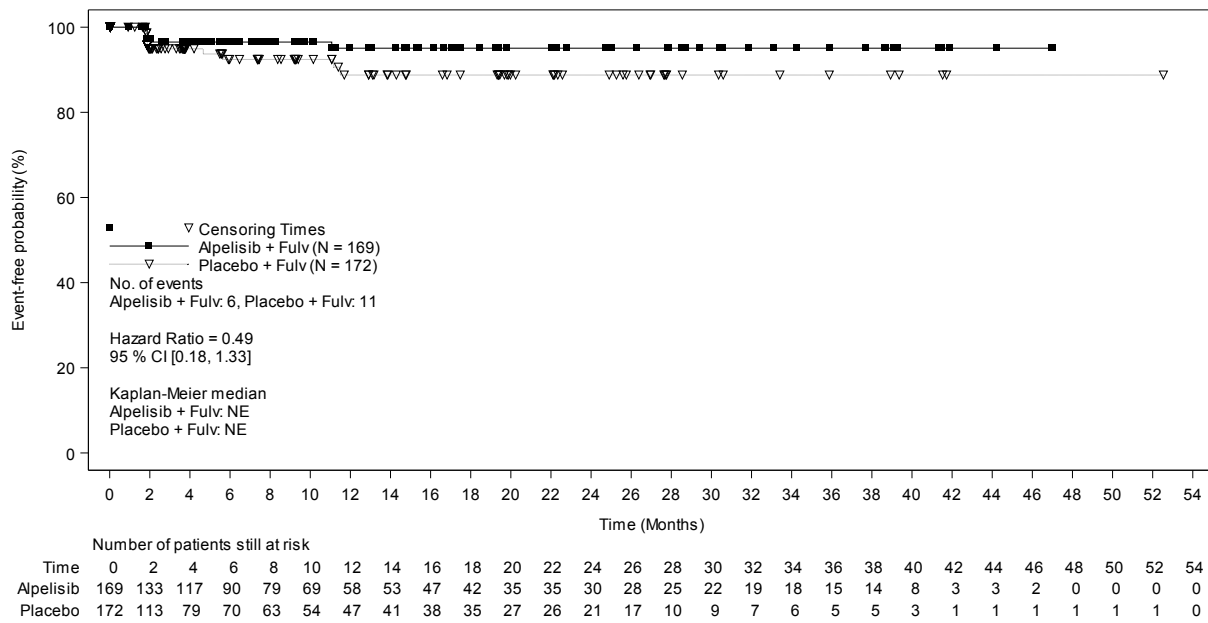


Abbildung 4-243: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

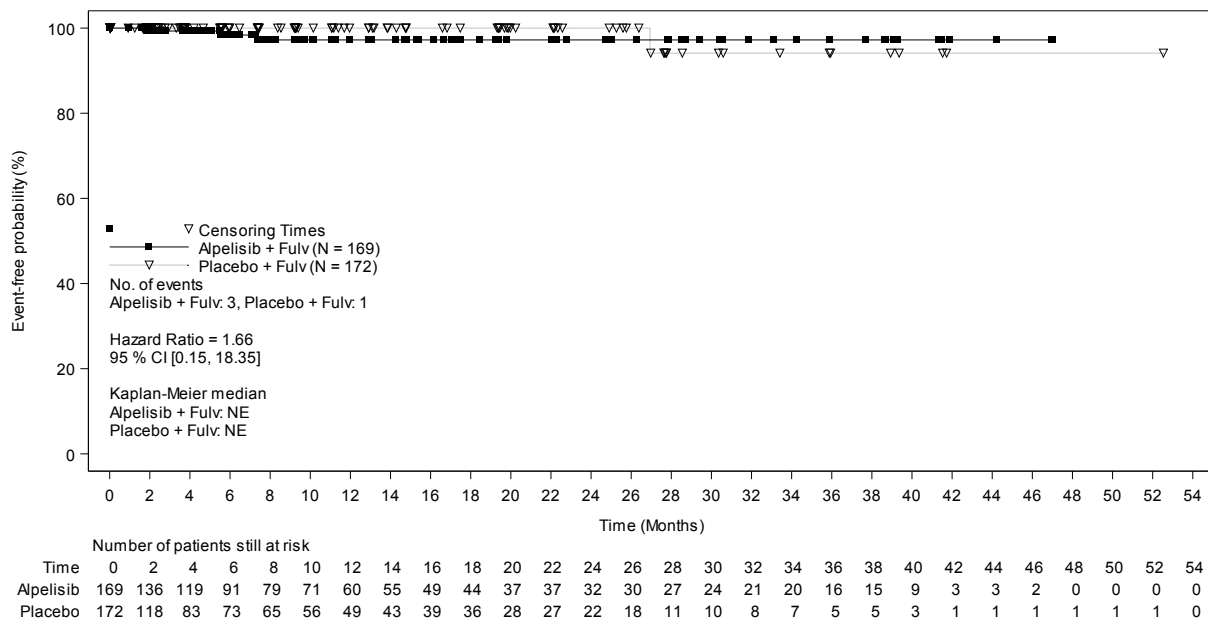


Abbildung 4-244: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT: Werte im Studienverlauf*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)	
		Absolut	Veränderung vs. Baseline	Absolut	Veränderung vs. Baseline
Baseline	n	161		167	
	Mittelwert	24,4		29,1	
	StD	20,13		22,61	
Zyklus 3 Tag 1	n	142	142	140	140
	Mittelwert	31,1	8,8	27,7	-1,8
	StD	24,24	21,15	23,75	20,24
Zyklus 5 Tag 1	n	124	124	107	107
	Mittelwert	28,4	5,6	25,8	-0,4
	StD	21,64	21,09	20,79	20,30
Zyklus 7 Tag 1	n	105	105	81	81
	Mittelwert	27,9	4,6	25,4	-1,9
	StD	22,34	21,77	24,04	19,55
Zyklus 9 Tag 1	n	86	86	73	73
	Mittelwert	26,5	3,4	23,3	-3,0
	StD	21,50	19,06	22,62	17,98
Zyklus 11 Tag 1	n	75	75	62	62
	Mittelwert	25,6	1,0	22,0	-3,2
	StD	22,22	19,86	21,15	17,81
Zyklus 13 Tag 1	n	69	69	51	51
	Mittelwert	27,9	4,7	23,1	-2,2
	StD	21,95	21,59	21,41	19,50
Zyklus 15 Tag 1	n	59	59	45	45
	Mittelwert	25,0	2,4	23,7	-1,0
	StD	20,80	18,46	20,73	18,47
Zyklus 17 Tag 1	n	47	47	42	42
	Mittelwert	25,8	3,3	24,3	1,9
	StD	22,24	16,85	22,79	17,34
Zyklus 19 Tag 1	n	48	48	36	36
	Mittelwert	25,5	2,8	19,8	0,0
	StD	20,11	16,92	20,07	18,59
Zyklus 22 Tag 1	n	40	40	34	34
	Mittelwert	26,1	5,0	20,6	1,0
	StD	28,19	23,05	19,94	19,79
Zyklus 25 Tag 1	n	35	35	25	25
	Mittelwert	26,0	4,4	20,0	0,4
	StD	24,84	17,92	18,14	16,19
Zyklus 28 Tag 1	n	26	26	21	21
	Mittelwert	25,6	-0,4	29,1	6,3
	StD	22,39	12,36	20,02	26,66
Zyklus 31 Tag 1	n	28	28	17	17
	Mittelwert	28,6	2,0	17,0	-3,3
	StD	24,83	20,52	18,89	18,33
Zyklus 34 Tag 1	n	22	22	9	9
	Mittelwert	26,8	3,5	27,2	1,2
	StD	25,81	22,59	31,97	19,60
Zyklus 37 Tag 1	n	19	19	7	7
	Mittelwert	31,6	6,4	14,3	3,2
	StD	29,46	22,93	15,33	22,87
Zyklus 40 Tag 1	n	17	17	7	7
	Mittelwert	24,2	0,7	9,5	-6,3
	StD	24,92	13,30	11,88	14,14
Zyklus 43 Tag 1	n	15	15	5	5
	Mittelwert	28,9	4,4	2,2	-11,1
	StD	17,72	11,73	4,97	17,57

* 3. Datenschnitt 23.04.2020; medianer Follow-up 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm;
Werte ab Zyklus 46 nicht dargestellt, da weniger als 10 Patienten pro Studienarm
† Angaben basieren auf prädefinierten Zeitfenstern um den geplanten Tag herum.
Abkürzung: StD, Standardabweichung

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Übelkeit/Erbrechen“ aus RCT: Werte im Studienverlauf*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)	
		Absolut	Veränderung vs. Baseline	Absolut	Veränderung vs. Baseline
Baseline	n	161		167	
	Mittelwert	3,7		5,0	
	StD	9,68		14,23	
Zyklus 3 Tag 1	n	142	142	140	140
	Mittelwert	8,6	5,4	5,6	1,0
	StD	15,60	15,70	17,04	17,40
Zyklus 5 Tag 1	n	124	124	107	107
	Mittelwert	7,5	4,3	2,6	-0,3
	StD	16,37	15,89	7,64	12,74
Zyklus 7 Tag 1	n	105	105	81	81
	Mittelwert	6,2	2,9	3,1	-0,2
	StD	12,71	13,17	9,17	11,93
Zyklus 9 Tag 1	n	86	86	73	73
	Mittelwert	6,8	3,7	2,3	-1,6
	StD	16,04	15,84	6,40	12,16
Zyklus 11 Tag 1	n	75	75	62	62
	Mittelwert	4,9	2,7	2,4	0,0
	StD	10,17	11,64	7,90	12,07
Zyklus 13 Tag 1	n	69	69	51	51
	Mittelwert	4,6	3,4	2,6	0,0
	StD	9,85	10,14	12,19	15,28
Zyklus 15 Tag 1	n	59	59	45	45
	Mittelwert	3,7	2,3	3,3	0,4
	StD	9,32	10,92	7,62	12,04
Zyklus 17 Tag 1	n	47	47	42	42
	Mittelwert	6,4	5,0	1,6	-0,4
	StD	10,74	12,96	4,95	6,88
Zyklus 19 Tag 1	n	48	48	36	36
	Mittelwert	4,9	3,8	0,9	-1,9
	StD	9,70	9,87	3,87	9,58
Zyklus 22 Tag 1	n	40	40	34	34
	Mittelwert	5,0	2,9	2,5	0,0
	StD	10,13	11,25	7,26	10,05
Zyklus 25 Tag 1	n	35	35	25	25
	Mittelwert	5,7	3,3	2,0	-1,3
	StD	13,97	15,55	5,53	11,71
Zyklus 28 Tag 1	n	26	26	21	21
	Mittelwert	6,4	5,1	0,8	-2,4
	StD	10,62	11,32	3,64	10,91
Zyklus 31 Tag 1	n	28	28	17	17
	Mittelwert	2,4	0,6	2,9	-1,0
	StD	7,47	9,60	8,81	16,11
Zyklus 34 Tag 1	n	22	22	9	9
	Mittelwert	1,5	0,8	1,9	0,0
	StD	4,91	6,25	5,56	0,00
Zyklus 37 Tag 1	n	19	19	7	7
	Mittelwert	4,4	3,5	0,0	0,0
	StD	7,54	8,92	0,00	0,00
Zyklus 40 Tag 1	n	17	17	7	7
	Mittelwert	2,9	2,9	0,0	0,0
	StD	6,55	6,55	0,00	0,00
Zyklus 43 Tag 1	n	15	15	5	5
	Mittelwert	1,1	1,1	0,0	0,0
	StD	4,30	4,30	0,00	0,00

* 3. Datenschnitt 23.04.2020; medianer Follow-up 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm;
Werte ab Zyklus 46 nicht dargestellt, da weniger als 10 Patienten pro Studienarm
† Angaben basieren auf prädefinierten Zeitfenstern um den geplanten Tag herum.
Abkürzung: StD, Standardabweichung

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Schmerzen“ aus RCT: Werte im Studienverlauf*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)	
		Absolut	Veränderung vs. Baseline	Absolut	Veränderung vs. Baseline
Baseline	n	161		167	
	Mittelwert	26,1		25,5	
	StD	24,91		23,48	
Zyklus 3 Tag 1	n	142	142	140	140
	Mittelwert	19,7	-4,8	24,3	-0,7
	StD	23,79	22,51	25,08	20,08
Zyklus 5 Tag 1	n	124	124	107	107
	Mittelwert	20,2	-4,8	22,9	-0,5
	StD	22,62	22,27	23,85	22,72
Zyklus 7 Tag 1	n	105	105	81	81
	Mittelwert	21,9	-4,1	23,5	0,2
	StD	26,28	27,52	27,23	21,16
Zyklus 9 Tag 1	n	86	86	73	73
	Mittelwert	20,5	-3,3	21,0	-1,4
	StD	23,94	25,28	23,74	17,51
Zyklus 11 Tag 1	n	75	75	62	62
	Mittelwert	20,0	-5,6	19,1	-1,6
	StD	23,09	25,60	21,09	19,72
Zyklus 13 Tag 1	n	69	69	51	51
	Mittelwert	20,5	-4,1	22,5	-0,7
	StD	25,27	29,07	26,42	25,81
Zyklus 15 Tag 1	n	59	59	45	45
	Mittelwert	19,5	-5,4	22,6	-1,1
	StD	17,82	21,09	26,86	26,92
Zyklus 17 Tag 1	n	47	47	42	42
	Mittelwert	21,3	-2,8	20,6	0,4
	StD	23,75	21,79	23,52	20,98
Zyklus 19 Tag 1	n	48	48	36	36
	Mittelwert	18,8	-6,3	16,7	-0,5
	StD	19,94	22,45	25,20	22,36
Zyklus 22 Tag 1	n	40	40	34	34
	Mittelwert	21,7	-0,8	19,6	2,9
	StD	24,81	23,55	22,27	17,15
Zyklus 25 Tag 1	n	35	35	25	25
	Mittelwert	20,5	-1,9	21,3	3,3
	StD	25,27	19,29	28,67	25,91
Zyklus 28 Tag 1	n	26	26	21	21
	Mittelwert	26,3	-2,6	19,8	-1,6
	StD	29,13	26,54	22,12	27,34
Zyklus 31 Tag 1	n	28	28	17	17
	Mittelwert	21,4	-6,0	16,7	-2,0
	StD	23,94	22,32	21,25	22,73
Zyklus 34 Tag 1	n	22	22	9	9
	Mittelwert	19,7	-3,8	18,5	-7,4
	StD	29,83	26,19	21,16	12,11
Zyklus 37 Tag 1	n	19	19	7	7
	Mittelwert	26,3	0,9	4,8	-7,1
	StD	32,07	32,14	8,13	16,27
Zyklus 40 Tag 1	n	17	17	7	7
	Mittelwert	21,6	-4,9	11,9	-4,8
	StD	28,73	26,85	18,55	12,60
Zyklus 43 Tag 1	n	15	15	5	5
	Mittelwert	25,6	1,1	10,0	-3,3
	StD	28,08	20,38	14,91	13,95

* 3. Datenschnitt 23.04.2020; medianer Follow-up 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm;
Werte ab Zyklus 46 nicht dargestellt, da weniger als 10 Patienten pro Studienarm
† Angaben basieren auf prädefinierten Zeitfenstern um den geplanten Tag herum.
Abkürzung: StD, Standardabweichung

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Dyspnoe“ aus RCT: Werte im Studienverlauf*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)	
		Absolut	Veränderung vs. Baseline	Absolut	Veränderung vs. Baseline
Baseline	n	161		167	
	Mittelwert	12,2		12,0	
	StD	22,88		23,77	
Zyklus 3 Tag 1	n	142	142	140	140
	Mittelwert	10,6	1,4	12,4	1,0
	StD	19,19	17,25	22,38	19,97
Zyklus 5 Tag 1	n	124	124	107	107
	Mittelwert	10,2	0,8	10,6	0,6
	StD	20,02	20,14	18,65	23,78
Zyklus 7 Tag 1	n	105	105	81	81
	Mittelwert	9,2	-1,0	14,0	3,3
	StD	18,20	14,95	24,64	26,14
Zyklus 9 Tag 1	n	86	86	73	73
	Mittelwert	8,1	-0,8	8,7	-1,8
	StD	16,91	18,42	20,81	19,95
Zyklus 11 Tag 1	n	75	75	62	62
	Mittelwert	8,9	-1,3	11,8	2,2
	StD	15,82	17,71	23,45	21,65
Zyklus 13 Tag 1	n	69	69	51	51
	Mittelwert	10,1	-0,5	12,4	2,0
	StD	20,85	22,50	23,06	16,88
Zyklus 15 Tag 1	n	59	59	45	45
	Mittelwert	7,3	0,0	9,6	0,0
	StD	13,93	18,57	15,28	24,62
Zyklus 17 Tag 1	n	47	47	42	42
	Mittelwert	7,1	-0,7	10,3	0,0
	StD	15,44	20,25	21,45	19,48
Zyklus 19 Tag 1	n	48	48	36	36
	Mittelwert	11,1	3,5	8,3	0,0
	StD	17,30	19,74	16,67	17,82
Zyklus 22 Tag 1	n	40	40	34	34
	Mittelwert	5,8	0,8	8,8	1,0
	StD	14,88	17,68	18,91	22,45
Zyklus 25 Tag 1	n	35	35	25	25
	Mittelwert	4,8	-1,0	13,3	8,0
	StD	14,33	20,59	21,52	24,11
Zyklus 28 Tag 1	n	26	26	21	21
	Mittelwert	2,6	-1,3	9,5	3,2
	StD	9,06	14,85	15,43	17,96
Zyklus 31 Tag 1	n	28	28	17	17
	Mittelwert	9,5	0,0	7,8	0,0
	StD	23,76	24,00	14,57	26,35
Zyklus 34 Tag 1	n	22	22	9	9
	Mittelwert	7,6	3,0	14,8	11,1
	StD	17,61	22,79	33,79	37,27
Zyklus 37 Tag 1	n	19	19	7	7
	Mittelwert	8,8	3,5	4,8	0,0
	StD	21,78	26,98	12,60	19,24
Zyklus 40 Tag 1	n	17	17	7	7
	Mittelwert	5,9	0,0	0,0	-4,8
	StD	13,10	20,41	0,00	12,60
Zyklus 43 Tag 1	n	15	15	5	5
	Mittelwert	6,7	2,2	0,0	-6,7
	StD	13,80	19,79	0,00	14,91

* 3. Datenschnitt 23.04.2020; medianer Follow-up 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm;
Werte ab Zyklus 46 nicht dargestellt, da weniger als 10 Patienten pro Studienarm
† Angaben basieren auf prädefinierten Zeitfenstern um den geplanten Tag herum.
Abkürzung: StD, Standardabweichung

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Schlaflosigkeit“ aus RCT: Werte im Studienverlauf*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)	
		Absolut	Veränderung vs. Baseline	Absolut	Veränderung vs. Baseline
Baseline	n	161		167	
	Mittelwert	21,3		27,9	
	StD	26,50		25,43	
Zyklus 3 Tag 1	n	142	142	140	140
	Mittelwert	20,7	-0,2	22,9	-4,5
	StD	27,43	28,76	25,00	27,47
Zyklus 5 Tag 1	n	124	124	107	107
	Mittelwert	18,0	-3,0	25,2	-0,6
	StD	23,82	25,51	25,43	27,84
Zyklus 7 Tag 1	n	105	105	81	81
	Mittelwert	21,6	0,6	22,6	-3,3
	StD	27,73	30,31	25,73	26,67
Zyklus 9 Tag 1	n	86	86	73	73
	Mittelwert	17,8	-5,0	19,2	-6,8
	StD	23,82	28,70	24,79	24,82
Zyklus 11 Tag 1	n	75	75	62	62
	Mittelwert	18,7	-3,6	17,7	-9,1
	StD	25,26	30,30	24,68	25,01
Zyklus 13 Tag 1	n	69	69	51	51
	Mittelwert	21,7	-1,0	20,9	-7,8
	StD	24,80	30,77	23,06	25,46
Zyklus 15 Tag 1	n	59	59	45	45
	Mittelwert	19,8	-1,1	23,0	-3,7
	StD	26,35	28,34	23,38	26,80
Zyklus 17 Tag 1	n	47	47	42	42
	Mittelwert	14,9	-3,5	19,0	-9,5
	StD	19,42	24,31	26,69	25,81
Zyklus 19 Tag 1	n	48	48	36	36
	Mittelwert	17,4	-0,7	19,4	-5,6
	StD	23,81	27,06	21,64	27,02
Zyklus 22 Tag 1	n	40	40	34	34
	Mittelwert	15,8	-2,5	18,6	-5,9
	StD	25,02	21,86	20,42	23,88
Zyklus 25 Tag 1	n	35	35	25	25
	Mittelwert	13,3	-3,8	22,7	-2,7
	StD	25,82	28,89	28,42	28,74
Zyklus 28 Tag 1	n	26	26	21	21
	Mittelwert	20,5	0,0	20,6	-4,8
	StD	28,41	28,28	24,67	24,24
Zyklus 31 Tag 1	n	28	28	17	17
	Mittelwert	21,4	-1,2	17,6	-9,8
	StD	20,72	24,82	17,15	30,65
Zyklus 34 Tag 1	n	22	22	9	9
	Mittelwert	19,7	-1,5	22,2	-14,8
	StD	31,97	40,47	23,57	37,68
Zyklus 37 Tag 1	n	19	19	7	7
	Mittelwert	26,3	3,5	14,3	-9,5
	StD	34,39	38,32	17,82	31,71
Zyklus 40 Tag 1	n	17	17	7	7
	Mittelwert	17,6	-2,0	19,0	-9,5
	StD	31,44	32,21	17,82	31,71
Zyklus 43 Tag 1	n	15	15	5	5
	Mittelwert	28,9	4,4	6,7	-26,7
	StD	27,79	35,34	14,91	36,52

* 3. Datenschnitt 23.04.2020; medianer Follow-up 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm;
Werte ab Zyklus 46 nicht dargestellt, da weniger als 10 Patienten pro Studienarm
† Angaben basieren auf prädefinierten Zeitfenstern um den geplanten Tag herum.
Abkürzung: StD, Standardabweichung

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT: Werte im Studienverlauf*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)	
		Absolut	Veränderung vs. Baseline	Absolut	Veränderung vs. Baseline
Baseline	n	161		167	
	Mittelwert	9,9		13,2	
	StD	18,20		21,63	
Zyklus 3 Tag 1	n	142	142	140	140
	Mittelwert	24,4	16,0	14,3	0,5
	StD	29,95	29,63	26,86	27,41
Zyklus 5 Tag 1	n	124	124	107	107
	Mittelwert	23,9	15,6	10,3	-3,1
	StD	30,52	30,48	19,10	23,14
Zyklus 7 Tag 1	n	105	105	81	81
	Mittelwert	20,0	11,1	9,9	-2,9
	StD	28,34	27,22	22,64	23,69
Zyklus 9 Tag 1	n	86	86	73	73
	Mittelwert	17,8	9,3	7,3	-5,5
	StD	25,92	25,39	16,89	19,26
Zyklus 11 Tag 1	n	75	75	62	62
	Mittelwert	16,0	6,7	7,5	-3,8
	StD	25,91	28,47	20,40	22,67
Zyklus 13 Tag 1	n	69	69	51	51
	Mittelwert	14,5	6,3	7,8	-4,6
	StD	25,23	29,86	19,54	22,13
Zyklus 15 Tag 1	n	59	59	45	45
	Mittelwert	13,0	4,5	6,7	-5,2
	StD	20,54	23,53	13,48	17,34
Zyklus 17 Tag 1	n	47	47	42	42
	Mittelwert	15,6	7,8	8,7	-1,6
	StD	25,87	28,84	18,12	16,38
Zyklus 19 Tag 1	n	48	48	36	36
	Mittelwert	14,6	6,3	5,6	-2,8
	StD	23,73	21,37	14,91	12,28
Zyklus 22 Tag 1	n	40	40	34	34
	Mittelwert	11,7	5,8	9,8	1,0
	StD	22,07	19,81	22,52	23,90
Zyklus 25 Tag 1	n	35	35	25	25
	Mittelwert	16,2	9,5	9,3	1,3
	StD	24,75	25,01	20,46	22,53
Zyklus 28 Tag 1	n	26	26	21	21
	Mittelwert	12,8	7,7	9,5	0,0
	StD	25,08	23,68	15,43	18,26
Zyklus 31 Tag 1	n	28	28	17	17
	Mittelwert	16,7	7,1	9,8	0,0
	StD	23,13	22,87	15,65	16,67
Zyklus 34 Tag 1	n	22	22	9	9
	Mittelwert	10,6	4,5	14,8	3,7
	StD	18,93	18,67	17,57	11,11
Zyklus 37 Tag 1	n	19	19	7	7
	Mittelwert	22,8	15,8	0,0	0,0
	StD	33,43	32,14	0,00	0,00
Zyklus 40 Tag 1	n	17	17	7	7
	Mittelwert	9,8	2,0	0,0	-4,8
	StD	25,72	18,52	0,00	12,60
Zyklus 43 Tag 1	n	15	15	5	5
	Mittelwert	17,8	8,9	0,0	0,0
	StD	27,79	26,63	0,00	0,00

* 3. Datenschnitt 23.04.2020; medianer Follow-up 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm;
Werte ab Zyklus 46 nicht dargestellt, da weniger als 10 Patienten pro Studienarm
† Angaben basieren auf prädefinierten Zeitfenstern um den geplanten Tag herum.
Abkürzung: StD, Standardabweichung

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Obstipation“ aus RCT: Werte im Studienverlauf*

Zeitpunkt†	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)	
		Absolut	Veränderung vs. Baseline	Absolut	Veränderung vs. Baseline
Baseline	n	161		167	
	Mittelwert	13,2		13,0	
	StD	21,50		20,97	
Zyklus 3 Tag 1	n	142	142	140	140
	Mittelwert	9,4	-2,8	14,8	1,7
	StD	19,60	22,98	24,08	23,43
Zyklus 5 Tag 1	n	124	124	107	107
	Mittelwert	6,2	-7,5	10,9	-0,9
	StD	14,33	22,02	18,75	16,80
Zyklus 7 Tag 1	n	105	105	81	81
	Mittelwert	8,9	-5,7	12,3	-1,2
	StD	16,84	22,86	23,24	21,37
Zyklus 9 Tag 1	n	86	86	73	73
	Mittelwert	8,5	-5,4	12,3	-1,8
	StD	20,57	26,00	19,65	20,70
Zyklus 11 Tag 1	n	75	75	62	62
	Mittelwert	7,6	-6,2	12,9	-1,1
	StD	16,04	21,71	20,34	19,99
Zyklus 13 Tag 1	n	69	69	51	51
	Mittelwert	9,2	-6,3	11,1	-3,9
	StD	20,52	29,86	23,73	17,19
Zyklus 15 Tag 1	n	59	59	45	45
	Mittelwert	5,1	-9,6	10,4	-3,0
	StD	14,92	26,30	22,27	18,56
Zyklus 17 Tag 1	n	47	47	42	42
	Mittelwert	9,2	-5,7	8,7	-3,2
	StD	20,50	27,20	18,12	16,14
Zyklus 19 Tag 1	n	48	48	36	36
	Mittelwert	4,9	-9,7	13,0	0,9
	StD	15,36	24,75	25,54	20,29
Zyklus 22 Tag 1	n	40	40	34	34
	Mittelwert	5,8	-10,8	7,8	-2,9
	StD	14,88	27,62	14,35	19,01
Zyklus 25 Tag 1	n	35	35	25	25
	Mittelwert	10,5	-3,8	12,0	4,0
	StD	19,42	27,74	21,26	14,66
Zyklus 28 Tag 1	n	26	26	21	21
	Mittelwert	7,7	-7,7	7,9	-4,8
	StD	14,32	25,49	23,34	15,94
Zyklus 31 Tag 1	n	28	28	17	17
	Mittelwert	7,1	-8,3	5,9	-7,8
	StD	21,00	29,57	17,62	14,57
Zyklus 34 Tag 1	n	22	22	9	9
	Mittelwert	4,5	-10,6	14,8	-7,4
	StD	11,71	23,87	33,79	22,22
Zyklus 37 Tag 1	n	19	19	7	7
	Mittelwert	17,5	0,0	4,8	-4,8
	StD	28,04	33,33	12,60	12,60
Zyklus 40 Tag 1	n	17	17	7	7
	Mittelwert	3,9	-9,8	9,5	-4,8
	StD	11,07	19,60	16,26	12,60
Zyklus 43 Tag 1	n	15	15	5	5
	Mittelwert	2,2	-11,1	0,0	0,0
	StD	8,61	20,57	0,00	0,00

* 3. Datenschnitt 23.04.2020; medianer Follow-up 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm;
Werte ab Zyklus 46 nicht dargestellt, da weniger als 10 Patienten pro Studienarm
† Angaben basieren auf prädefinierten Zeitfenstern um den geplanten Tag herum.
Abkürzung: StD, Standardabweichung

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Diarrhoe“ aus RCT: Werte im Studienverlauf*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)	
		Absolut	Veränderung vs. Baseline	Absolut	Veränderung vs. Baseline
Baseline	n	161		167	
	Mittelwert	3,5		3,0	
	StD	10,93		10,24	
Zyklus 3 Tag 1	n	142	142	140	140
	Mittelwert	16,7	13,4	4,3	1,2
	StD	25,96	26,35	12,54	16,20
Zyklus 5 Tag 1	n	124	124	107	107
	Mittelwert	16,9	12,9	4,7	3,1
	StD	26,03	25,75	15,49	16,21
Zyklus 7 Tag 1	n	105	105	81	81
	Mittelwert	18,1	14,3	2,9	1,2
	StD	24,91	25,26	10,80	13,38
Zyklus 9 Tag 1	n	86	86	73	73
	Mittelwert	17,1	13,2	1,8	0,0
	StD	23,29	22,45	7,64	11,11
Zyklus 11 Tag 1	n	75	75	62	62
	Mittelwert	16,4	13,8	3,2	1,1
	StD	24,12	21,98	9,93	13,45
Zyklus 13 Tag 1	n	69	69	51	51
	Mittelwert	14,5	12,1	3,3	0,7
	StD	22,49	22,85	15,28	18,24
Zyklus 15 Tag 1	n	59	59	45	45
	Mittelwert	16,9	15,3	2,2	-0,7
	StD	27,24	25,76	8,41	13,27
Zyklus 17 Tag 1	n	47	47	42	42
	Mittelwert	14,9	14,2	2,4	0,0
	StD	23,88	24,81	8,69	12,75
Zyklus 19 Tag 1	n	48	48	36	36
	Mittelwert	14,6	13,2	4,6	1,9
	StD	23,73	24,54	11,69	15,82
Zyklus 22 Tag 1	n	40	40	34	34
	Mittelwert	18,3	16,7	3,9	1,0
	StD	19,90	19,97	15,92	19,22
Zyklus 25 Tag 1	n	35	35	25	25
	Mittelwert	19,0	18,1	0,0	-4,0
	StD	21,82	20,36	0,00	11,05
Zyklus 28 Tag 1	n	26	26	21	21
	Mittelwert	11,5	10,3	1,6	-1,6
	StD	18,72	18,30	7,27	12,81
Zyklus 31 Tag 1	n	28	28	17	17
	Mittelwert	13,1	11,9	3,9	0,0
	StD	26,20	26,00	16,17	11,79
Zyklus 34 Tag 1	n	22	22	9	9
	Mittelwert	9,1	7,6	0,0	0,0
	StD	18,35	17,61	0,00	0,00
Zyklus 37 Tag 1	n	19	19	7	7
	Mittelwert	8,8	8,8	0,0	0,0
	StD	18,73	18,73	0,00	0,00
Zyklus 40 Tag 1	n	17	17	7	7
	Mittelwert	11,8	11,8	0,0	0,0
	StD	23,40	23,40	0,00	0,00
Zyklus 43 Tag 1	n	15	15	5	5
	Mittelwert	24,4	24,4	0,0	0,0
	StD	32,04	32,04	0,00	0,00

* 3. Datenschnitt 23.04.2020; medianer Follow-up 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm;
Werte ab Zyklus 46 nicht dargestellt, da weniger als 10 Patienten pro Studienarm
† Angaben basieren auf prädefinierten Zeitfenstern um den geplanten Tag herum.
Abkürzung: StD, Standardabweichung

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Fatigue“ RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)	Placebo + Fulvestrant (n=172)	Behandlungsdifferenz
Woche 8	n	142	140	
	LS-Mean	9,773	2,318	7,455
	SEM	2,542	2,591	2,255
	95%-KI	[4,8;14,8]	[-2,8; 7,4]	[3,0;11,9]
Woche 16	n	124	107	
	LS-Mean	7,197	4,251	2,946
	SEM	2,605	2,718	2,425
	95%-KI	[2,1;12,3]	[-1,1; 9,6]	[-1,8; 7,7]
Woche 24	n	105	81	
	LS-Mean	7,036	4,627	2,409
	SEM	2,669	2,849	2,626
	95%-KI	[1,8;12,3]	[-1,0;10,2]	[-2,7; 7,6]
Woche 32	n	86	73	
	LS-Mean	7,061	3,263	3,797
	SEM	2,770	2,907	2,762
	95%-KI	[1,6;12,5]	[-2,4; 9,0]	[-1,6; 9,2]
Woche 40	n	75	62	
	LS-Mean	5,433	2,877	2,556
	SEM	2,831	2,996	2,908
	95%-KI	[-0,1;11,0]	[-3,0; 8,8]	[-3,1; 8,3]
Woche 48	n	69	51	
	LS-Mean	8,101	4,165	3,936
	SEM	2,869	3,108	3,060
	95%-KI	[2,5;13,7]	[-1,9;10,3]	[-2,1; 9,9]
Woche 56	n	59	45	
	LS-Mean	6,543	3,960	2,583
	SEM	2,948	3,188	3,217
	95%-KI	[0,8;12,3]	[-2,3;10,2]	[-3,7; 8,9]
Woche 64	n	47	42	
	LS-Mean	7,933	5,744	2,189
	SEM	3,079	3,235	3,385
	95%-KI	[1,9;14,0]	[-0,6;12,1]	[-4,5; 8,8]
Woche 72	n	48	36	
	LS-Mean	7,009	4,144	2,865
	SEM	3,067	3,347	3,481
	95%-KI	[1,0;13,0]	[-2,4;10,7]	[-4,0; 9,7]
Woche 84	n	40	34	
	LS-Mean	10,837	4,563	6,274
	SEM	3,199	3,392	3,631
	95%-KI	[4,6;17,1]	[-2,1;11,2]	[-0,8;13,4]
Woche 96	n	35	25	
	LS-Mean	9,916	3,916	6,000
	SEM	3,294	3,669	3,975
	95%-KI	[3,5;16,4]	[-3,3;11,1]	[-1,8;13,8]
Woche 108	n	26	21	
	LS-Mean	5,408	11,508	-6,100
	SEM	3,565	3,855	4,359
	95%-KI	[-1,6;12,4]	[3,9;19,1]	[-14,7; 2,5]
Woche 120	n	28	17	
	LS-Mean	8,772	0,015	8,757
	SEM	3,488	4,112	4,534
	95%-KI	[1,9;15,6]	[-8,1; 8,1]	[-0,1;17,7]

* 3. Datenschnitt 23.04.2020; medianer Follow-up: 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm
† Angaben basieren auf prädefinierten Zeitfenstern um den geplanten Tag herum. Es wurden nur Patientinnen mit Baseline-Score und mindestens einer nicht fehlenden Post-Baseline-Auswertung analysiert. Folgende Kovariate/Faktoren wurden in das LMEM eingeschlossen: Therapie, Zeitpunkt des Besuchs, Interaktion Behandlung/Besuch, Baseline-Score.
Abkürzungen: LMEM, Linear mixed effects model; LS-Mean, adjustierter Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate; SEM, Standardfehler des Mittelwertes

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Übelkeit/Erbrechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)	Placebo + Fulvestrant (n=172)	Behandlungsdifferenz
Woche 8	n	142	140	
	LS-Mean	8,758	5,562	3,196
	SEM	1,655	1,683	1,498
	95%-KI	[5,5;12,0]	[2,2; 8,9]	[0,3; 6,1]
Woche 16	n	124	107	
	LS-Mean	7,931	3,940	3,990
	SEM	1,704	1,783	1,631
	95%-KI	[4,6;11,3]	[0,4; 7,4]	[0,8; 7,2]
Woche 24	n	105	81	
	LS-Mean	6,714	4,445	2,270
	SEM	1,756	1,886	1,786
	95%-KI	[3,3;10,2]	[0,7; 8,2]	[-1,2; 5,8]
Woche 32	n	86	73	
	LS-Mean	7,808	3,985	3,823
	SEM	1,837	1,934	1,892
	95%-KI	[4,2;11,4]	[0,2; 7,8]	[0,1; 7,5]
Woche 40	n	75	62	
	LS-Mean	6,193	4,861	1,332
	SEM	1,885	2,006	2,006
	95%-KI	[2,5; 9,9]	[0,9; 8,8]	[-2,6; 5,3]
Woche 48	n	69	51	
	LS-Mean	6,130	5,139	0,992
	SEM	1,916	2,095	2,124
	95%-KI	[2,4; 9,9]	[1,0; 9,3]	[-3,2; 5,2]
Woche 56	n	59	45	
	LS-Mean	5,216	5,845	-0,629
	SEM	1,979	2,158	2,245
	95%-KI	[1,3; 9,1]	[1,6;10,1]	[-5,0; 3,8]
Woche 64	n	47	42	
	LS-Mean	7,855	4,147	3,708
	SEM	2,084	2,196	2,374
	95%-KI	[3,8;11,9]	[-0,2; 8,5]	[-0,9; 8,4]
Woche 72	n	48	36	
	LS-Mean	5,939	3,538	2,401
	SEM	2,074	2,286	2,449
	95%-KI	[1,9;10,0]	[-0,9; 8,0]	[-2,4; 7,2]
Woche 84	n	40	34	
	LS-Mean	6,072	4,784	1,288
	SEM	2,180	2,321	2,563
	95%-KI	[1,8;10,4]	[0,2; 9,3]	[-3,7; 6,3]
Woche 96	n	35	25	
	LS-Mean	6,821	3,975	2,846
	SEM	2,254	2,538	2,825
	95%-KI	[2,4;11,2]	[-1,0; 9,0]	[-2,7; 8,4]
Woche 108	n	26	21	
	LS-Mean	7,077	2,650	4,428
	SEM	2,467	2,682	3,116
	95%-KI	[2,2;11,9]	[-2,6; 7,9]	[-1,7;10,5]
Woche 120	n	28	17	
	LS-Mean	3,137	4,352	-1,215
	SEM	2,406	2,881	3,248
	95%-KI	[-1,6; 7,9]	[-1,3;10,0]	[-7,6; 5,2]

* 3. Datenschnitt 23.04.2020; medianer Follow-up: 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm.
† Angaben basieren auf prädefinierten Zeitfenstern um den geplanten Tag herum. Es wurden nur Patientinnen mit Baseline-Score und mindestens einer nicht fehlenden Post-Baseline-Auswertung analysiert. Folgende Kovariate/Faktoren wurden in das LMEM eingeschlossen: Therapie, Zeitpunkt des Besuchs, Interaktion Behandlung/Besuch, Baseline-Score.
Abkürzungen: LMEM, Linear mixed effects model; LS-Mean, adjustierter Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate; SEM, Standardfehler des Mittelwertes

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Schmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)	Placebo + Fulvestrant (n=172)	Behandlungsdifferenz
Woche 8	n	142	140	
	LS-Mean	-1,880	2,452	-4,331
	SEM	2,816	2,856	2,458
	95%-KI	[-7,4; 3,7]	[-3,2; 8,1]	[-9,2; 0,5]
Woche 16	n	124	107	
	LS-Mean	-1,453	4,554	-6,006
	SEM	2,882	2,992	2,645
	95%-KI	[-7,1; 4,2]	[-1,3; 10,4]	[-11,2; -0,8]
Woche 24	n	105	81	
	LS-Mean	0,818	5,151	-4,333
	SEM	2,948	3,127	2,854
	95%-KI	[-5,0; 6,6]	[-1,0; 11,3]	[-9,9; 1,3]
Woche 32	n	86	73	
	LS-Mean	1,365	3,984	-2,619
	SEM	3,050	3,187	2,996
	95%-KI	[-4,6; 7,4]	[-2,3; 10,2]	[-8,5; 3,3]
Woche 40	n	75	62	
	LS-Mean	0,963	3,738	-2,775
	SEM	3,113	3,280	3,150
	95%-KI	[-5,2; 7,1]	[-2,7; 10,2]	[-9,0; 3,4]
Woche 48	n	69	51	
	LS-Mean	1,618	5,253	-3,635
	SEM	3,152	3,395	3,308
	95%-KI	[-4,6; 7,8]	[-1,4; 11,9]	[-10,1; 2,9]
Woche 56	n	59	45	
	LS-Mean	1,303	5,328	-4,025
	SEM	3,233	3,477	3,470
	95%-KI	[-5,0; 7,7]	[-1,5; 12,2]	[-10,8; 2,8]
Woche 64	n	47	42	
	LS-Mean	2,638	4,718	-2,080
	SEM	3,367	3,526	3,646
	95%-KI	[-4,0; 9,2]	[-2,2; 11,6]	[-9,2; 5,1]
Woche 72	n	48	36	
	LS-Mean	0,223	4,921	-4,698
	SEM	3,355	3,643	3,748
	95%-KI	[-6,4; 6,8]	[-2,2; 12,1]	[-12,1; 2,7]
Woche 84	n	40	34	
	LS-Mean	5,500	6,862	-1,363
	SEM	3,490	3,689	3,904
	95%-KI	[-1,4; 12,3]	[-0,4; 14,1]	[-9,0; 6,3]
Woche 96	n	35	25	
	LS-Mean	3,248	10,263	-7,015
	SEM	3,588	3,975	4,264
	95%-KI	[-3,8; 10,3]	[2,5; 18,1]	[-15,4; 1,3]
Woche 108	n	26	21	
	LS-Mean	4,560	8,055	-3,496
	SEM	3,869	4,168	4,667
	95%-KI	[-3,0; 12,2]	[-0,1; 16,2]	[-12,7; 5,7]
Woche 120	n	28	17	
	LS-Mean	2,045	3,869	-1,824
	SEM	3,790	4,436	4,852
	95%-KI	[-5,4; 9,5]	[-4,8; 12,6]	[-11,3; 7,7]

* 3. Datenschnitt 23.04.2020; medianer Follow-up: 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm.
† Angaben basieren auf prädefinierten Zeitfenstern um den geplanten Tag herum. Es wurden nur Patientinnen mit Baseline-Score und mindestens einer nicht fehlenden Post-Baseline-Auswertung analysiert. Folgende Kovariate/Faktoren wurden in das LMEM eingeschlossen: Therapie, Zeitpunkt des Besuchs, Interaktion Behandlung/Besuch, Baseline-Score.
Abkürzungen: LMEM, Linear mixed effects model; LS-Mean, adjustierter Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate; SEM, Standardfehler des Mittelwertes

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Dyspnoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)	Placebo + Fulvestrant (n=172)	Behandlungsdifferenz
Woche 8	n	142	140	
	LS-Mean	1,942	2,651	-0,709
	SEM	2,246	2,280	2,045
	95%-KI	[-2,5; 6,4]	[-1,8; 7,1]	[-4,7; 3,3]
Woche 16	n	124	107	
	LS-Mean	1,524	2,681	-1,157
	SEM	2,315	2,424	2,232
	95%-KI	[-3,0; 6,1]	[-2,1; 7,4]	[-5,5; 3,2]
Woche 24	n	105	81	
	LS-Mean	1,049	6,131	-5,082
	SEM	2,388	2,569	2,449
	95%-KI	[-3,6; 5,7]	[1,1;11,2]	[-9,9; -0,3]
Woche 32	n	86	73	
	LS-Mean	0,323	1,357	-1,034
	SEM	2,504	2,636	2,598
	95%-KI	[-4,6; 5,2]	[-3,8; 6,5]	[-6,1; 4,1]
Woche 40	n	75	62	
	LS-Mean	0,335	4,674	-4,339
	SEM	2,572	2,739	2,760
	95%-KI	[-4,7; 5,4]	[-0,7;10,1]	[-9,8; 1,1]
Woche 48	n	69	51	
	LS-Mean	1,576	6,150	-4,575
	SEM	2,616	2,865	2,925
	95%-KI	[-3,6; 6,7]	[0,5;11,8]	[-10,3; 1,2]
Woche 56	n	59	45	
	LS-Mean	0,796	3,643	-2,847
	SEM	2,706	2,955	3,095
	95%-KI	[-4,5; 6,1]	[-2,2; 9,4]	[-8,9; 3,2]
Woche 64	n	47	42	
	LS-Mean	0,875	3,929	-3,054
	SEM	2,853	3,009	3,277
	95%-KI	[-4,7; 6,5]	[-2,0; 9,8]	[-9,5; 3,4]
Woche 72	n	48	36	
	LS-Mean	4,723	3,370	1,354
	SEM	2,840	3,135	3,382
	95%-KI	[-0,9;10,3]	[-2,8; 9,5]	[-5,3; 8,0]
Woche 84	n	40	34	
	LS-Mean	2,433	3,769	-1,336
	SEM	2,990	3,185	3,543
	95%-KI	[-3,4; 8,3]	[-2,5;10,0]	[-8,3; 5,6]
Woche 96	n	35	25	
	LS-Mean	0,685	9,842	-9,157
	SEM	3,095	3,491	3,909
	95%-KI	[-5,4; 6,8]	[3,0;16,7]	[-16,8; -1,5]
Woche 108	n	26	21	
	LS-Mean	-1,772	6,081	-7,854
	SEM	3,396	3,694	4,317
	95%-KI	[-8,4; 4,9]	[-1,2;13,3]	[-16,3; 0,6]
Woche 120	n	28	17	
	LS-Mean	2,686	3,599	-0,913
	SEM	3,310	3,975	4,502
	95%-KI	[-3,8; 9,2]	[-4,2;11,4]	[-9,7; 7,9]

* 3. Datenschnitt 23.04.2020; medianer Follow-up: 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm.
† Angaben basieren auf prädefinierten Zeitfenstern um den geplanten Tag herum. Es wurden nur Patientinnen mit Baseline-Score und mindestens einer nicht fehlenden Post-Baseline-Auswertung analysiert. Folgende Kovariate/Faktoren wurden in das LMEM eingeschlossen: Therapie, Zeitpunkt des Besuchs, Interaktion Behandlung/Besuch, Baseline-Score.
Abkürzungen: LMEM, Linear mixed effects model; LS-Mean, adjustierter Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate; SEM, Standardfehler des Mittelwertes

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Schlaflosigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)	Placebo + Fulvestrant (n=172)	Behandlungsdifferenz
Woche 8	n	142	140	
	LS-Mean	1,563	2,135	-0,572
	SEM	3,101	3,151	2,768
	95%-KI	[-4,5; 7,7]	[-4,1; 8,3]	[-6,0; 4,9]
Woche 16	n	124	107	
	LS-Mean	-0,264	5,891	-6,155
	SEM	3,184	3,321	2,995
	95%-KI	[-6,5; 6,0]	[-0,6; 12,4]	[-12,0; -0,3]
Woche 24	n	105	81	
	LS-Mean	3,763	4,654	-0,891
	SEM	3,269	3,492	3,255
	95%-KI	[-2,7; 10,2]	[-2,2; 11,5]	[-7,3; 5,5]
Woche 32	n	86	73	
	LS-Mean	0,449	1,340	-0,891
	SEM	3,402	3,570	3,433
	95%-KI	[-6,2; 7,1]	[-5,7; 8,4]	[-7,6; 5,8]
Woche 40	n	75	62	
	LS-Mean	1,363	-0,083	1,446
	SEM	3,482	3,690	3,626
	95%-KI	[-5,5; 8,2]	[-7,3; 7,2]	[-5,7; 8,6]
Woche 48	n	69	51	
	LS-Mean	4,418	3,657	0,762
	SEM	3,533	3,837	3,824
	95%-KI	[-2,5; 11,4]	[-3,9; 11,2]	[-6,7; 8,3]
Woche 56	n	59	45	
	LS-Mean	2,482	4,998	-2,516
	SEM	3,637	3,942	4,027
	95%-KI	[-4,7; 9,6]	[-2,7; 12,7]	[-10,4; 5,4]
Woche 64	n	47	42	
	LS-Mean	-2,084	-0,592	-1,492
	SEM	3,809	4,006	4,248
	95%-KI	[-9,6; 5,4]	[-8,5; 7,3]	[-9,8; 6,8]
Woche 72	n	48	36	
	LS-Mean	0,562	4,191	-3,629
	SEM	3,794	4,154	4,373
	95%-KI	[-6,9; 8,0]	[-4,0; 12,3]	[-12,2; 4,9]
Woche 84	n	40	34	
	LS-Mean	2,695	3,089	-0,394
	SEM	3,968	4,212	4,567
	95%-KI	[-5,1; 10,5]	[-5,2; 11,4]	[-9,4; 8,6]
Woche 96	n	35	25	
	LS-Mean	-0,434	7,222	-7,656
	SEM	4,093	4,574	5,012
	95%-KI	[-8,5; 7,6]	[-1,8; 16,2]	[-17,5; 2,2]
Woche 108	n	26	21	
	LS-Mean	3,625	4,275	-0,649
	SEM	4,447	4,816	5,508
	95%-KI	[-5,1; 12,4]	[-5,2; 13,7]	[-11,5; 10,2]
Woche 120	n	28	17	
	LS-Mean	3,700	3,085	0,615
	SEM	4,347	5,153	5,734
	95%-KI	[-4,8; 12,2]	[-7,0; 13,2]	[-10,6; 11,9]

* 3. Datenschnitt 23.04.2020; medianer Follow-up: 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm
† Angaben basieren auf prädefinierten Zeitfenstern um den geplanten Tag herum. Es wurden nur Patientinnen mit Baseline-Score und mindestens einer nicht fehlenden Post-Baseline-Auswertung analysiert. Folgende Kovariate/Faktoren wurden in das LMEM eingeschlossen: Therapie, Zeitpunkt des Besuchs, Interaktion Behandlung/Besuch, Baseline-Score.
Abkürzungen: LMEM, Linear mixed effects model; LS-Mean, adjustierter Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate; SEM, Standardfehler des Mittelwertes

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)	Placebo + Fulvestrant (n=172)	Behandlungsdifferenz
Woche 8	n	142	140	
	LS-Mean	16,023	4,544	11,479
	SEM	3,304	3,347	2,895
	95%-KI	[9,5;22,5]	[-2,0;11,1]	[5,8;17,2]
Woche 16	n	124	107	
	LS-Mean	15,585	2,605	12,980
	SEM	3,380	3,508	3,113
	95%-KI	[8,9;22,2]	[-4,3; 9,5]	[6,9;19,1]
Woche 24	n	105	81	
	LS-Mean	11,655	3,735	7,920
	SEM	3,458	3,665	3,355
	95%-KI	[4,9;18,5]	[-3,5;10,9]	[1,3;14,5]
Woche 32	n	86	73	
	LS-Mean	9,424	2,448	6,976
	SEM	3,579	3,736	3,522
	95%-KI	[2,4;16,5]	[-4,9; 9,8]	[0,1;13,9]
Woche 40	n	75	62	
	LS-Mean	8,051	3,891	4,160
	SEM	3,651	3,845	3,700
	95%-KI	[0,9;15,2]	[-3,7;11,4]	[-3,1;11,4]
Woche 48	n	69	51	
	LS-Mean	6,468	4,010	2,459
	SEM	3,698	3,980	3,886
	95%-KI	[-0,8;13,7]	[-3,8;11,8]	[-5,2;10,1]
Woche 56	n	59	45	
	LS-Mean	4,738	3,022	1,716
	SEM	3,792	4,076	4,076
	95%-KI	[-2,7;12,2]	[-5,0;11,0]	[-6,3; 9,7]
Woche 64	n	47	42	
	LS-Mean	7,150	5,039	2,111
	SEM	3,950	4,135	4,282
	95%-KI	[-0,6;14,9]	[-3,1;13,2]	[-6,3;10,5]
Woche 72	n	48	36	
	LS-Mean	6,198	3,264	2,934
	SEM	3,936	4,271	4,400
	95%-KI	[-1,5;13,9]	[-5,1;11,6]	[-5,7;11,6]
Woche 84	n	40	34	
	LS-Mean	5,238	7,271	-2,033
	SEM	4,095	4,325	4,584
	95%-KI	[-2,8;13,3]	[-1,2;15,8]	[-11,0; 7,0]
Woche 96	n	35	25	
	LS-Mean	8,015	7,239	0,775
	SEM	4,210	4,661	5,005
	95%-KI	[-0,2;16,3]	[-1,9;16,4]	[-9,0;10,6]
Woche 108	n	26	21	
	LS-Mean	4,627	6,346	-1,719
	SEM	4,538	4,887	5,478
	95%-KI	[-4,3;13,5]	[-3,2;15,9]	[-12,5; 9,0]
Woche 120	n	28	17	
	LS-Mean	7,218	5,362	1,856
	SEM	4,445	5,202	5,693
	95%-KI	[-1,5;15,9]	[-4,8;15,6]	[-9,3;13,0]

* 3. Datenschnitt 23.04.2020; medianer Follow-up: 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm.
† Angaben basieren auf prädefinierten Zeitfenstern um den geplanten Tag herum. Es wurden nur Patientinnen mit Baseline-Score und mindestens einer nicht fehlenden Post-Baseline-Auswertung analysiert. Folgende Kovariate/Faktoren wurden in das LMEM eingeschlossen: Therapie, Zeitpunkt des Besuchs, Interaktion Behandlung/Besuch, Baseline-Score.
Abkürzungen: LMEM, Linear mixed effects model; LS-Mean, adjustierter Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate; SEM, Standardfehler des Mittelwertes

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*

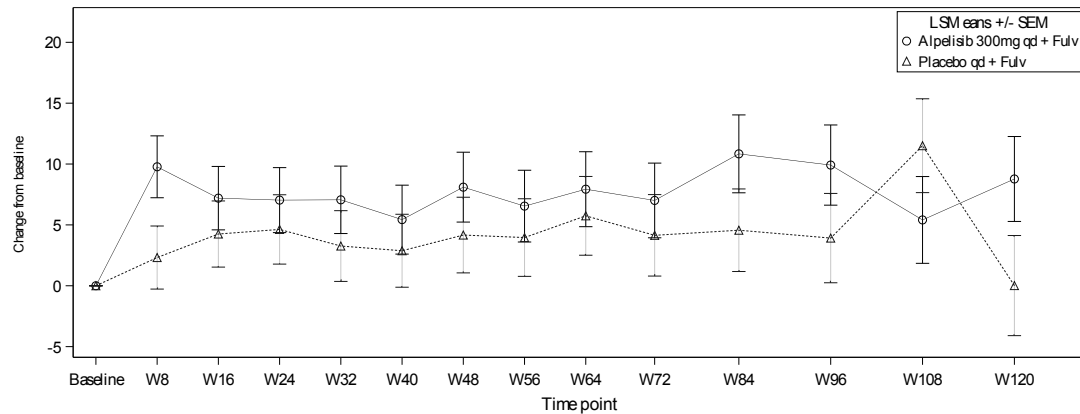
Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)	Placebo + Fulvestrant (n=172)	Behandlungsdifferenz
Woche 8	n	142	140	
	LS-Mean	-5,564	-0,765	-4,799
	SEM	2,380	2,416	2,158
	95%-KI	[-10,2; -0,9]	[-5,5; 4,0]	[-9,0; -0,6]
Woche 16	n	124	107	
	LS-Mean	-9,137	-3,505	-5,632
	SEM	2,451	2,565	2,354
	95%-KI	[-14,0; -4,3]	[-8,5; 1,5]	[-10,3; -1,0]
Woche 24	n	105	81	
	LS-Mean	-6,582	-2,986	-3,596
	SEM	2,527	2,715	2,580
	95%-KI	[-11,5; -1,6]	[-8,3; 2,3]	[-8,7; 1,5]
Woche 32	n	86	73	
	LS-Mean	-7,198	-3,317	-3,881
	SEM	2,646	2,785	2,735
	95%-KI	[-12,4; -2,0]	[-8,8; 2,2]	[-9,2; 1,5]
Woche 40	n	75	62	
	LS-Mean	-8,259	-2,353	-5,906
	SEM	2,717	2,892	2,902
	95%-KI	[-13,6; -2,9]	[-8,0; 3,3]	[-11,6; -0,2]
Woche 48	n	69	51	
	LS-Mean	-6,973	-3,689	-3,285
	SEM	2,763	3,022	3,074
	95%-KI	[-12,4; -1,5]	[-9,6; 2,2]	[-9,3; 2,7]
Woche 56	n	59	45	
	LS-Mean	-9,668	-4,401	-5,268
	SEM	2,855	3,115	3,250
	95%-KI	[-15,3; -4,1]	[-10,5; 1,7]	[-11,6; 1,1]
Woche 64	n	47	42	
	LS-Mean	-6,506	-4,935	-1,571
	SEM	3,008	3,171	3,440
	95%-KI	[-12,4; -0,6]	[-11,2; 1,3]	[-8,3; 5,2]
Woche 72	n	48	36	
	LS-Mean	-9,991	0,299	-10,29
	SEM	2,995	3,302	3,549
	95%-KI	[-15,9; -4,1]	[-6,2; 6,8]	[-17,3; -3,3]
Woche 84	n	40	34	
	LS-Mean	-8,357	-4,948	-3,409
	SEM	3,149	3,353	3,716
	95%-KI	[-14,5; -2,2]	[-11,5; 1,6]	[-10,7; 3,9]
Woche 96	n	35	25	
	LS-Mean	-5,520	0,403	-5,923
	SEM	3,259	3,671	4,098
	95%-KI	[-11,9; 0,9]	[-6,8; 7,6]	[-14,0; 2,1]
Woche 108	n	26	21	
	LS-Mean	-6,639	-6,348	-0,291
	SEM	3,570	3,881	4,522
	95%-KI	[-13,6; 0,4]	[-14,0; 1,3]	[-9,2; 8,6]
Woche 120	n	28	17	
	LS-Mean	-6,674	-9,269	2,594
	SEM	3,481	4,173	4,715
	95%-KI	[-13,5; 0,2]	[-17,5; -1,1]	[-6,7; 11,8]

* 3. Datenschnitt 23.04.2020; medianer Follow-up: 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm
† Angaben basieren auf prädefinierten Zeitfenstern um den geplanten Tag herum. Es wurden nur Patientinnen mit Baseline-Score und mindestens einer nicht fehlenden Post-Baseline-Auswertung analysiert. Folgende Kovariate/Faktoren wurden in das LMEM eingeschlossen: Therapie, Zeitpunkt des Besuchs, Interaktion Behandlung/Besuch, Baseline-Score.
Abkürzungen: LMEM, Linear mixed effects model; LS-Mean, adjustierter Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate; SEM, Standardfehler des Mittelwertes

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*

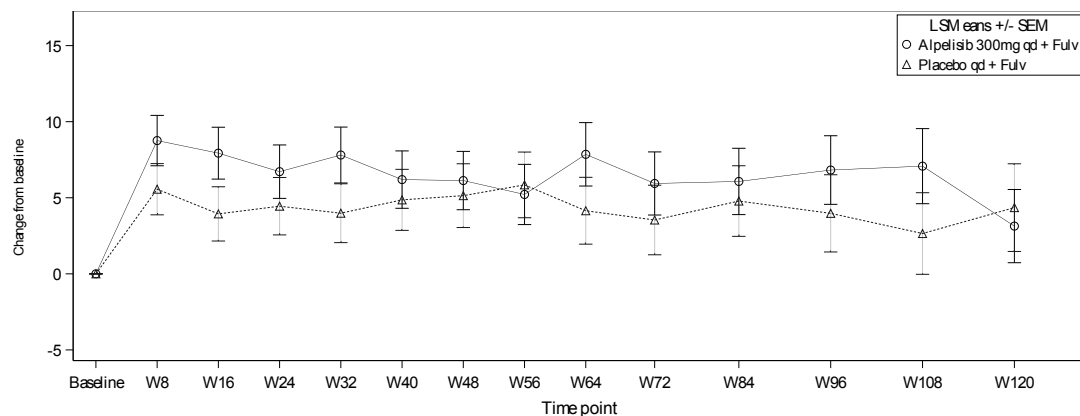
Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)	Placebo + Fulvestrant (n=172)	Behandlungsdifferenz
Woche 8	n	142	140	
	LS-Mean	14,054	2,330	11,723
	SEM	2,584	2,624	2,362
	95%-KI	[9,0;19,1]	[-2,8; 7,5]	[7,1;16,4]
Woche 16	n	124	107	
	LS-Mean	13,887	3,285	10,602
	SEM	2,666	2,792	2,584
	95%-KI	[8,6;19,1]	[-2,2; 8,8]	[5,5;15,7]
Woche 24	n	105	81	
	LS-Mean	15,094	1,126	13,968
	SEM	2,752	2,963	2,839
	95%-KI	[9,7;20,5]	[-4,7; 6,9]	[8,4;19,5]
Woche 32	n	86	73	
	LS-Mean	13,885	-0,255	14,140
	SEM	2,889	3,042	3,013
	95%-KI	[8,2;19,6]	[-6,2; 5,7]	[8,2;20,1]
Woche 40	n	75	62	
	LS-Mean	14,715	1,447	13,268
	SEM	2,969	3,164	3,201
	95%-KI	[8,9;20,5]	[-4,8; 7,7]	[7,0;19,5]
Woche 48	n	69	51	
	LS-Mean	12,722	1,923	10,799
	SEM	3,021	3,312	3,395
	95%-KI	[6,8;18,7]	[-4,6; 8,4]	[4,1;17,5]
Woche 56	n	59	45	
	LS-Mean	14,396	0,236	14,160
	SEM	3,126	3,418	3,594
	95%-KI	[8,3;20,5]	[-6,5; 6,9]	[7,1;21,2]
Woche 64	n	47	42	
	LS-Mean	13,260	-0,113	13,373
	SEM	3,300	3,482	3,808
	95%-KI	[6,8;19,7]	[-6,9; 6,7]	[5,9;20,8]
Woche 72	n	48	36	
	LS-Mean	11,097	2,202	8,895
	SEM	3,285	3,631	3,931
	95%-KI	[4,7;17,5]	[-4,9; 9,3]	[1,2;16,6]
Woche 84	n	40	34	
	LS-Mean	15,568	1,569	13,999
	SEM	3,461	3,689	4,120
	95%-KI	[8,8;22,4]	[-5,7; 8,8]	[5,9;22,1]
Woche 96	n	35	25	
	LS-Mean	18,105	-3,366	21,471
	SEM	3,585	4,049	4,550
	95%-KI	[11,1;25,1]	[-11,3; 4,6]	[12,5;30,4]
Woche 108	n	26	21	
	LS-Mean	9,476	-1,239	10,715
	SEM	3,939	4,288	5,027
	95%-KI	[1,7;17,2]	[-9,7; 7,2]	[0,9;20,6]
Woche 120	n	28	17	
	LS-Mean	10,278	0,623	9,655
	SEM	3,838	4,618	5,244
	95%-KI	[2,7;17,8]	[-8,4; 9,7]	[-0,6;19,9]

* 3. Datenschnitt 23.04.2020; medianer Follow-up: 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm.
 † Angaben basieren auf prädefinierten Zeitfenstern um den geplanten Tag herum. Es wurden nur Patientinnen mit Baseline-Score und mindestens einer nicht fehlenden Post-Baseline-Auswertung analysiert. Folgende Kovariate/Faktoren wurden in das LMEM eingeschlossen: Therapie, Zeitpunkt des Besuchs, Interaktion Behandlung/Besuch, Baseline-Score.
 Abkürzungen: LMEM, Linear mixed effects model; LS-Mean, adjustierter Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate; SEM, Standardfehler des Mittelwertes



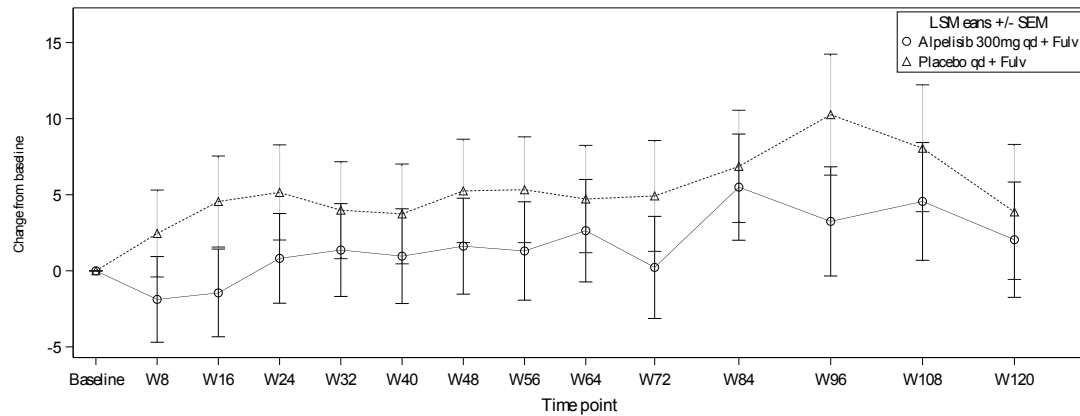
Alpelisib 300mg qd + Fulv	161	142	124	105	86	75	69	59	47	48	40	35	26	28
Placebo qd + Fulv	167	140	107	81	73	62	51	45	42	36	34	25	21	17

Abbildung 4-245: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)



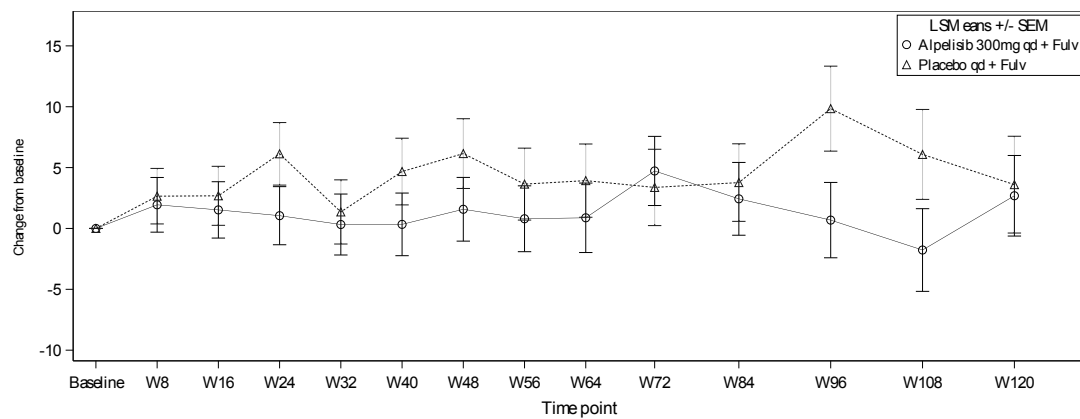
Alpelisib 300mg qd + Fulv	161	142	124	105	86	75	69	59	47	48	40	35	26	28
Placebo qd + Fulv	167	140	107	81	73	62	51	45	42	36	34	25	21	17

Abbildung 4-246: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Übelkeit/ Erbrechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)



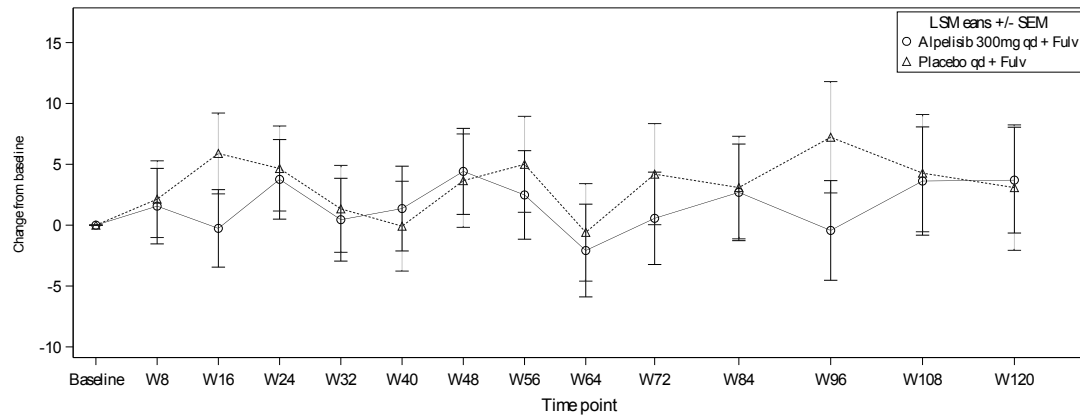
Alpelisib 300mg qd + Fulv	161	142	124	105	86	75	69	59	47	48	40	35	26	28
Placebo qd + Fulv	167	140	107	81	73	62	51	45	42	36	34	25	21	17

Abbildung 4-247: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Schmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)



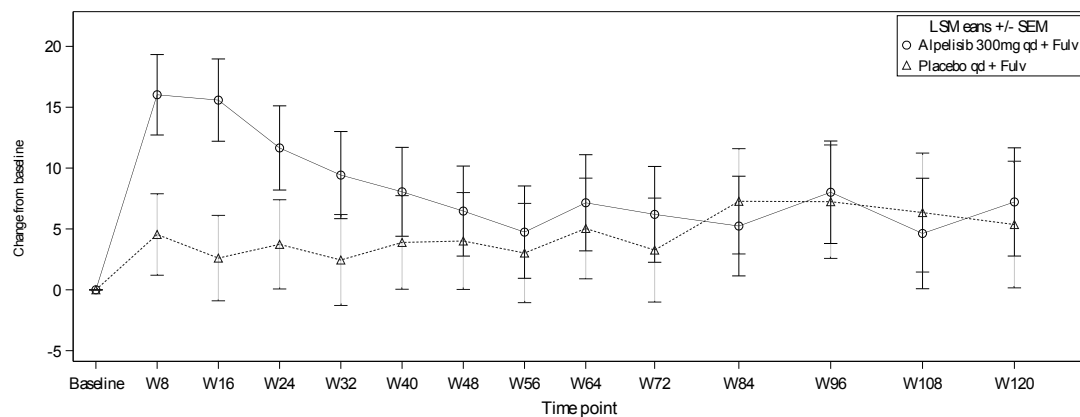
Alpelisib 300mg qd + Fulv	161	142	124	105	86	75	69	59	47	48	40	35	26	28
Placebo qd + Fulv	167	140	107	81	73	62	51	45	42	36	34	25	21	17

Abbildung 4-248: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Dyspnoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)



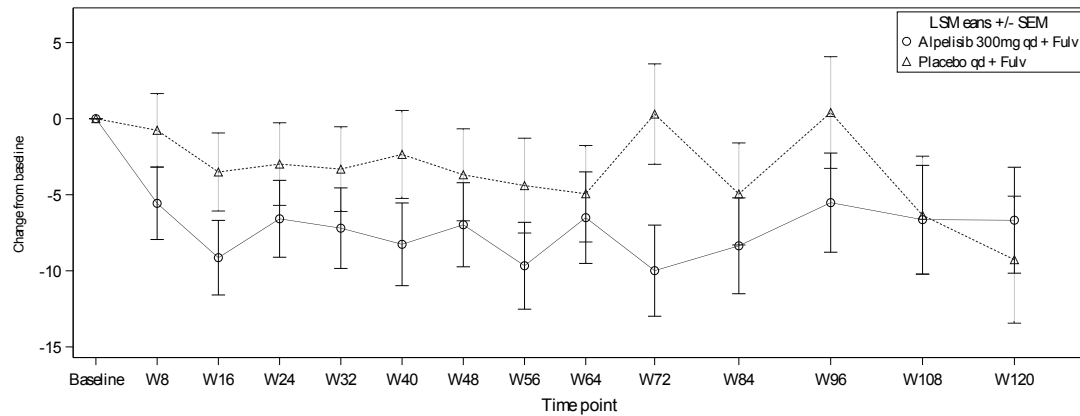
Alpelisib 300mg qd + Fulv	161	142	124	105	86	75	69	59	47	48	40	35	26	28
Placebo qd + Fulv	167	140	107	81	73	62	51	45	42	36	34	25	21	17

Abbildung 4-249: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Schlaflosigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)



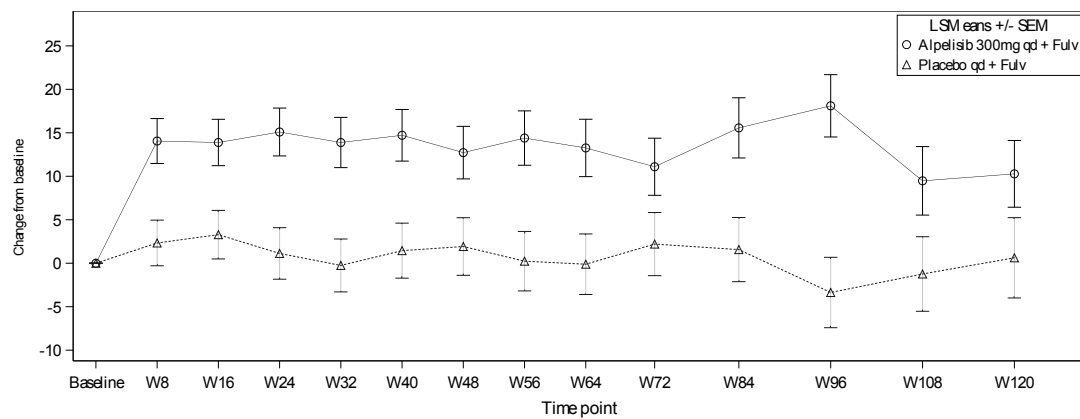
Alpelisib 300mg qd + Fulv	161	142	124	105	86	75	69	59	47	48	40	35	26	28
Placebo qd + Fulv	167	140	107	81	73	62	51	45	42	36	34	25	21	17

Abbildung 4-250: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)



Alpelisib 300mg qd + Fulv	161	142	124	105	86	75	69	59	47	48	40	35	26	28
Placebo qd + Fulv	167	140	107	81	73	62	51	45	42	36	34	25	21	17

Abbildung 4-251: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)



Alpelisib 300mg qd + Fulv	161	142	124	105	86	75	69	59	47	48	40	35	26	28
Placebo qd + Fulv	167	140	107	81	73	62	51	45	42	36	34	25	21	17

Abbildung 4-252: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

4.7.5.4 Krankheitssymptomatik (BPI-SF) – 3. Datenschnitt

Tabelle 4-64: Anteil der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen zur „Krankheitssymptomatik (BPI-SF)“ in Relation zu den in der Studie befindlichen Patientinnen (verschiedene Zeitfenster)*

Zeitfenster bis [†]	Gesamtpopulation				Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1			
	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)		Alpelisib + Fulvestrant (n=56)		Placebo + Fulvestrant (n=58)	
	Pat. in der Studie		Pat. in der Studie		Pat. in der Studie		Pat. in der Studie	
	am Stichtag (n)	mit auswertbarem Fragebogen [‡] (Anteil, %)	am Stichtag (n)	mit auswertbarem Fragebogen [‡] (Anteil, %)	am Stichtag (n)	mit auswertbarem Fragebogen [‡] (Anteil, %)	am Stichtag (n)	mit auswertbarem Fragebogen [‡] (Anteil, %)
Baseline	169	161 (95,3)	172	164 (95,3)	56	52 (92,9)	58	57 (98,3)
Zyklus 3	157	143 (91,1)	159	138 (86,8)	48	42 (87,5)	50	47 (94,0)
Zyklus 5	138	125 (90,6)	104	98 (94,2)	42	36 (85,7)	31	29 (93,5)
Zyklus 7	114	103 (90,4)	89	81 (91,0)	33	28 (84,8)	26	25 (96,2)
Zyklus 9	98	87 (88,8)	78	71 (91,0)	28	25 (89,3)	23	21 (91,3)
Zyklus 11	85	77 (90,6)	66	59 (89,4)	24	24 (100,0)	18	15 (83,3)
Zyklus 13	78	69 (88,5)	58	50 (86,2)	22	19 (86,4)	15	14 (93,3)
Zyklus 15	68	61 (89,7)	51	45 (88,2)	18	16 (88,9)	12	12 (100,0)
Zyklus 17	60	49 (81,7)	43	40 (93,0)	16	12 (75,0)	8	8 (100,0)
Zyklus 19	54	50 (92,6)	40	36 (90,0)	14	13 (92,9)	5	5 (100,0)
Zyklus 22	46	38 (82,6)	37	33 (89,2)	10	9 (90,0)	5	5 (100,0)
Zyklus 25	41	35 (85,4)	31	25 (80,6)	10	9 (90,0)	3	3 (100,0)
Zyklus 28	37	25 (67,6)	24	21 (87,5)	10	7 (70,0)	2	1 (50,0)
Zyklus 31	31	27 (87,1)	18	15 (83,3)	8	8 (100,0)	2	2 (100,0)
Zyklus 34	26	21 (80,8)	14	9 (64,3)	6	5 (83,3)	1	1 (100,0)
Zyklus 37	23	17 (73,9)	10	7 (70,0)	6	6 (100,0)	1	0
Zyklus 40	22	16 (72,7)	8	7 (87,5)	6	5 (83,3)	1	1 (100,0)
Zyklus 43	18	14 (77,8)	6	5 (83,3)	5	4 (80,0)	0	0
Zyklus 46	14	8 (57,1)	4	3 (75,0)	5	4 (80,0)	0	0
Zyklus 49	7	3 (42,9)	1	1 (100,0)	3	2 (66,7)	0	0
Zyklus 52	2	2 (100,0)	1	1 (100,0)	1	1 (100,0)	0	0
Zyklus 55	1	0	1	1 (100,0)	0	0	0	0
Zyklus 58	0	0	1	1 (100,0)	0	0	0	0

** 3. Datenschnitt vom 23.04.2020 nach einem medianen Follow-up von 7,8 Monaten im Alpelisib-Arm bzw. 3,7 Monaten im Placebo-Arm in der Gesamtpopulation und von 5,6 Monaten im Alpelisib-Arm bzw. 3,5 Monaten im Placebo-Arm der Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1.

[†] Stichtag jeweils am Tag 1 des Zyklus. Manche Patientinnen füllten einen Fragebogen in dem Zeitfenster aus, schieden jedoch vor dem Stichtag aus und waren dementsprechend nicht „präsent“, so dass der dazugehörige Fragebogen nicht zu dem Zeitfenster gezählt wurde.

[‡] Der Fragebogen war auswertbar, wenn unter den einzelnen Scores mindestens einer verwertbar war.

Zeitfenster bis [†]	Gesamtpopulation				Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1			
	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)		Alpelisib + Fulvestrant (n=56)		Placebo + Fulvestrant (n=58)	
	Pat. in der Studie		Pat. in der Studie		Pat. in der Studie		Pat. in der Studie	
	am Stich- tag (n)	mit auswertbarem Fragebogen [‡] (Anteil, %)	am Stich- tag (n)	mit auswertbarem Fragebogen [‡] (Anteil, %)	am Stich- tag (n)	mit auswertbarem Fragebogen [‡] (Anteil, %)	am Stich- tag (n)	mit auswertbarem Fragebogen [‡] (Anteil, %)
Abkürzung: EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30								

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

Krankheitssymptomatik: BPI-SF	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 172)
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Stärkster Schmerz		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	40/169 (23,7)	33/172 (19,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	47,0 [27,6; 47,0]	n.e. [27,6; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	1,02 [0,64; 1,62]	
p-Wert [‡]	0,926	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	12/56 (21,4)	16/58 (27,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	47,0 [15,4; 47,0]	22,1 [9,2; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,58 [0,26; 1,32]	
p-Wert [‡]	0,187	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Schmerz-Schweregrad-Index		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	58/169 (34,3)	46/172 (26,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	28,6 [15,4; 47,0]	n.e. [14,8; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	1,02 [0,69; 1,50]	
p-Wert [‡]	0,924	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	18/56 (32,1)	24/58 (41,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	32,2 [11,1; 47,0]	9,2 [3,7; 19,4]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,53 [0,27; 1,04]	
p-Wert [‡]	0,058	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Schmerz-Interferenz-Index		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	46/169 (27,2)	42/172 (24,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	41,4 [24,7; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,90 [0,59; 1,37]	
p-Wert [‡]	0,622	

Krankheitssymptomatik: BPI-SF	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 172)
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	10/56 (17,9)	19/58 (32,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [12,9; n.e.]	11,2 [3,7; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,44 [0,19; 1,01]	
p-Wert [‡]	0,043	
<p>* Eine Zunahme des Scores um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.</p> <p>[†] Hazard-Ratio basierend auf Wald-Test aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).</p> <p>[‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).</p> <p>Abkürzungen: BPI-SF, Brief Pain Inventory (Short Form); KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht</p>		

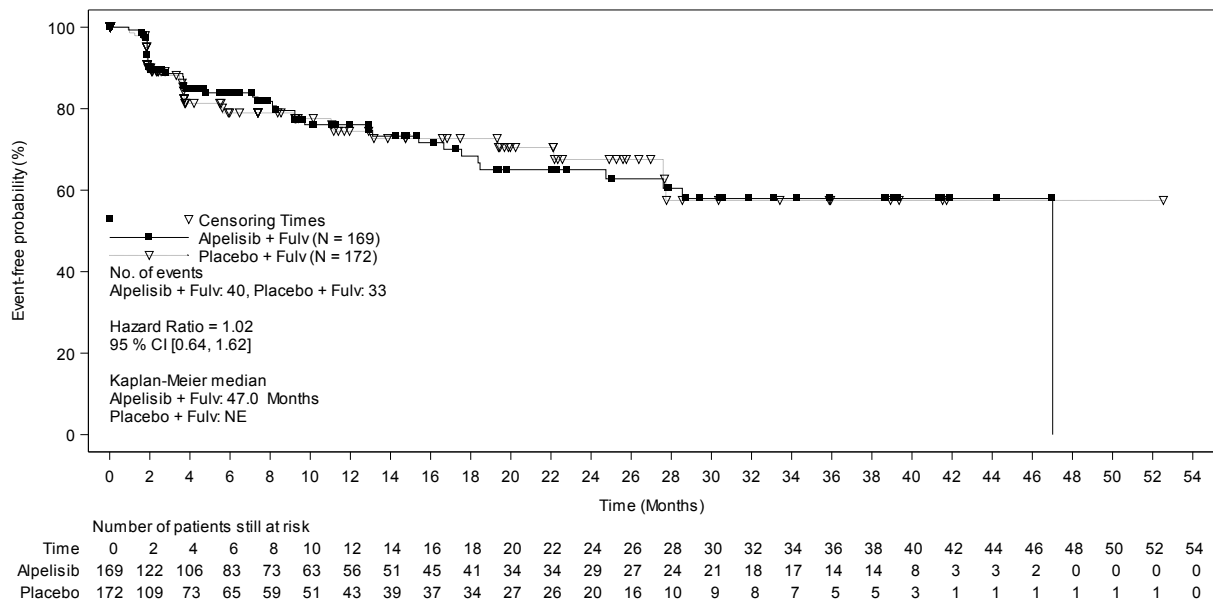


Abbildung 4-253: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Stärkster Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

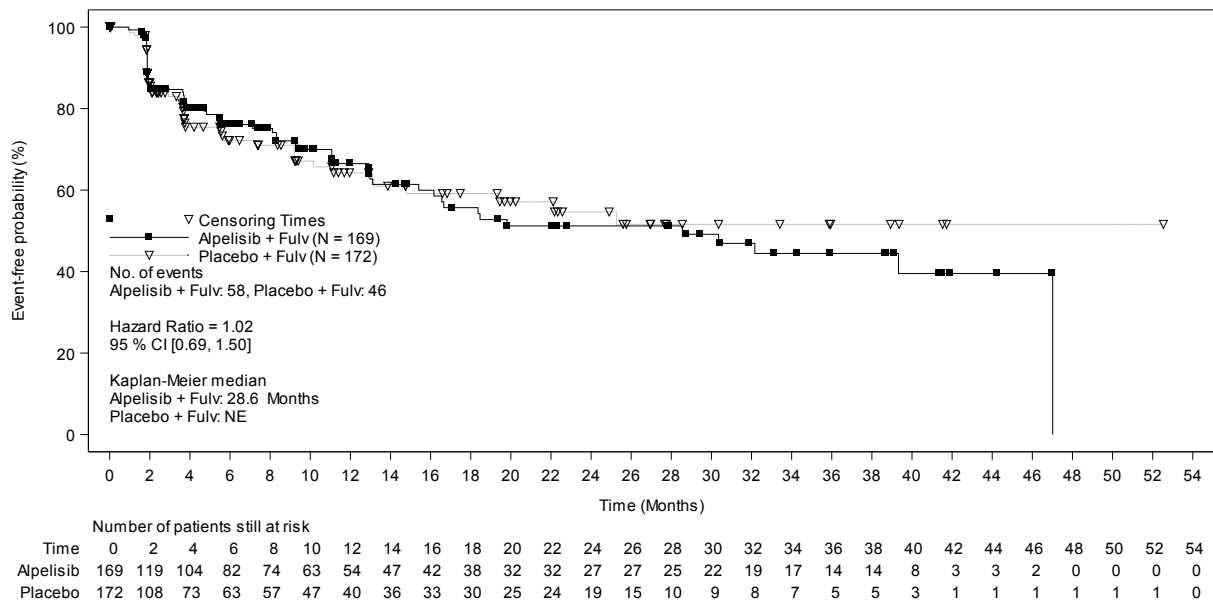


Abbildung 4-254: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Schmerz-Schweregrad-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

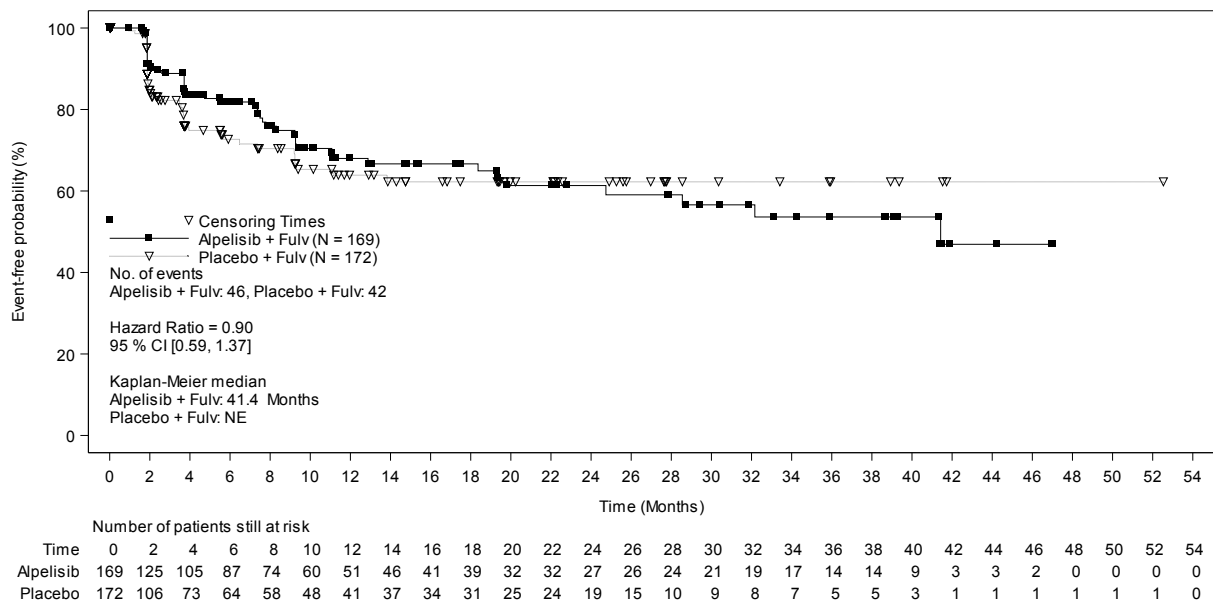


Abbildung 4-255: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Schmerz-Interferenz-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Stärkster Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)	
		Absolut	Veränderung vs. Baseline	Absolut	Veränderung vs. Baseline
Baseline	n	161		164	
	Mittelwert	2,7		2,9	
	StD	2,79		2,81	
Zyklus 3 Tag 1	n	142	142	137	137
	Mittelwert	2,0	-0,5	2,5	-0,4
	StD	2,28	2,58	2,63	2,74
Zyklus 5 Tag 1	n	124	124	105	105
	Mittelwert	2,0	-0,5	2,6	0,0
	StD	2,36	2,72	2,75	2,58
Zyklus 7 Tag 1	n	105	105	80	80
	Mittelwert	2,3	-0,4	3,0	0,2
	StD	2,81	3,11	2,90	2,92
Zyklus 9 Tag 1	n	86	86	72	72
	Mittelwert	2,7	0,3	2,5	-0,2
	StD	2,67	2,98	2,59	2,63
Zyklus 11 Tag 1	n	75	75	61	61
	Mittelwert	2,3	-0,4	2,2	-0,4
	StD	2,57	2,79	2,60	2,97
Zyklus 13 Tag 1	n	69	69	50	50
	Mittelwert	2,4	-0,1	2,9	0,1
	StD	2,83	2,86	3,14	3,28
Zyklus 15 Tag 1	n	59	59	45	45
	Mittelwert	2,3	-0,4	2,5	-0,4
	StD	2,31	2,67	3,25	3,63
Zyklus 17 Tag 1	n	47	47	42	42
	Mittelwert	2,2	-0,7	2,1	-0,3
	StD	2,57	2,98	2,60	2,54
Zyklus 19 Tag 1	n	48	48	36	36
	Mittelwert	2,3	-0,4	2,0	-0,3
	StD	2,57	2,11	2,86	3,15
Zyklus 22 Tag 1	n	40	40	34	34
	Mittelwert	2,6	0,2	2,3	-0,2
	StD	3,31	3,08	3,00	3,24
Zyklus 25 Tag 1	n	35	35	25	25
	Mittelwert	2,2	-0,4	2,4	-0,1
	StD	2,71	2,58	2,77	2,66
Zyklus 28 Tag 1	n	26	26	21	21
	Mittelwert	2,8	-0,5	2,0	-0,6
	StD	2,96	3,00	2,20	3,06
Zyklus 31 Tag 1	n	28	28	17	17
	Mittelwert	2,3	-0,6	2,0	-0,6
	StD	2,59	2,77	2,42	2,34
Zyklus 34 Tag 1	n	22	22	9	9
	Mittelwert	2,1	-0,8	2,2	-1,4
	StD	2,81	3,10	2,77	2,83
Zyklus 37 Tag 1	n	19	19	7	7
	Mittelwert	2,5	-0,4	0,9	-0,4
	StD	3,08	3,19	1,46	2,07
Zyklus 40 Tag 1	n	16	16	7	7
	Mittelwert	3,3	-0,5	1,3	-0,9
	StD	3,29	2,94	2,63	2,48
Zyklus 43 Tag 1	n	15	15	5	5
	Mittelwert	3,3	0,1	1,0	-0,6
	StD	3,11	3,53	2,63	1,95

* 3. Datenschnitt vom 23.04.2020 nach einem medianen Follow-up von 7,8 Monaten im Alpelisib-Arm bzw. 3,7 Monaten im Placebo-Arm. Werte ab Zyklus 46 nicht dargestellt, da weniger als 10 Patienten pro Studienarm.

† Angaben basieren auf prädefinierten Zeitfenstern um den geplanten Tag herum.

Abkürzung: StD, Standardabweichung

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Schmerz-Schweregrad-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)	
		Absolut	Veränderung vs. Baseline	Absolut	Veränderung vs. Baseline
Baseline	n	161		164	
	Mittelwert	2,2		2,2	
	StD	2,18		2,09	
Zyklus 3 Tag 1	n	142	142	137	137
	Mittelwert	1,6	-0,4	1,9	-0,2
	StD	1,88	2,00	2,04	1,94
Zyklus 5 Tag 1	n	124	124	105	105
	Mittelwert	1,7	-0,4	2,0	0,0
	StD	1,99	2,03	2,12	1,98
Zyklus 7 Tag 1	n	105	105	80	80
	Mittelwert	1,8	-0,3	2,3	0,2
	StD	2,13	2,27	2,30	2,12
Zyklus 9 Tag 1	n	86	86	72	72
	Mittelwert	2,0	0,0	2,0	0,0
	StD	1,95	2,08	2,16	1,80
Zyklus 11 Tag 1	n	75	75	61	61
	Mittelwert	1,8	-0,4	1,8	-0,1
	StD	1,98	2,10	2,15	2,34
Zyklus 13 Tag 1	n	69	69	50	50
	Mittelwert	2,1	0,0	2,2	0,1
	StD	2,39	2,39	2,48	2,29
Zyklus 15 Tag 1	n	59	59	45	45
	Mittelwert	1,9	-0,2	2,1	-0,1
	StD	1,96	2,26	2,73	2,54
Zyklus 17 Tag 1	n	47	47	42	42
	Mittelwert	1,7	-0,6	1,7	-0,1
	StD	2,08	2,27	2,24	1,92
Zyklus 19 Tag 1	n	48	48	36	36
	Mittelwert	1,9	-0,2	1,6	-0,2
	StD	2,06	1,83	2,18	2,02
Zyklus 22 Tag 1	n	40	40	34	34
	Mittelwert	2,1	0,1	1,9	0,1
	StD	2,66	2,08	2,56	2,39
Zyklus 25 Tag 1	n	35	35	25	25
	Mittelwert	1,9	-0,1	1,9	0,0
	StD	2,48	2,52	2,56	1,93
Zyklus 28 Tag 1	n	26	26	21	21
	Mittelwert	2,3	-0,3	1,5	-0,4
	StD	2,43	2,27	1,76	2,33
Zyklus 31 Tag 1	n	28	28	17	17
	Mittelwert	2,0	-0,5	1,6	-0,3
	StD	2,19	2,21	2,08	1,50
Zyklus 34 Tag 1	n	22	22	9	9
	Mittelwert	1,7	-0,6	2,0	-0,4
	StD	2,56	2,63	2,35	1,65
Zyklus 37 Tag 1	n	19	19	7	7
	Mittelwert	1,9	-0,4	0,6	-0,3
	StD	2,44	2,26	1,04	1,43
Zyklus 40 Tag 1	n	16	16	7	7
	Mittelwert	2,1	-0,4	0,9	-0,5
	StD	2,82	2,50	1,57	1,64
Zyklus 43 Tag 1	n	15	15	5	5
	Mittelwert	2,4	-0,2	0,8	-0,4
	StD	2,49	2,41	0,83	1,29

* 3. Datenschnitt vom 23.04.2020 nach einem medianen Follow-up von 7,8 Monaten im Alpelisib-Arm bzw. 3,7 Monaten im Placebo-Arm. Werte ab Zyklus 46 nicht dargestellt, da weniger als 10 Patienten pro Studienarm.

† Angaben basieren auf prädefinierten Zeitfenstern um den geplanten Tag herum.

Abkürzung: StD, Standardabweichung

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Schmerz-Interferenz-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)	
		Absolut	Veränderung vs. Baseline	Absolut	Veränderung vs. Baseline
Baseline	n	161		164	
	Mittelwert	1,7		1,9	
	StD	2,34		2,41	
Zyklus 3 Tag 1	n	142	142	137	137
	Mittelwert	1,4	-0,1	1,7	-0,1
	StD	2,07	1,92	2,29	1,93
Zyklus 5 Tag 1	n	124	124	105	105
	Mittelwert	1,4	0,0	1,6	-0,1
	StD	2,07	1,68	2,07	2,15
Zyklus 7 Tag 1	n	105	105	79	79
	Mittelwert	1,5	0,0	1,8	-0,1
	StD	2,11	2,13	2,55	2,27
Zyklus 9 Tag 1	n	86	86	72	72
	Mittelwert	1,5	0,0	1,7	-0,1
	StD	1,90	1,72	2,33	2,36
Zyklus 11 Tag 1	n	75	75	61	61
	Mittelwert	1,6	0,1	1,5	-0,2
	StD	2,21	2,25	2,46	2,12
Zyklus 13 Tag 1	n	69	69	50	50
	Mittelwert	1,9	0,6	1,8	-0,1
	StD	2,55	2,34	2,46	2,73
Zyklus 15 Tag 1	n	59	59	45	45
	Mittelwert	1,3	-0,1	1,6	-0,5
	StD	1,70	1,68	2,47	2,58
Zyklus 17 Tag 1	n	47	47	42	42
	Mittelwert	1,5	0,0	1,7	-0,1
	StD	2,03	1,90	2,55	2,57
Zyklus 19 Tag 1	n	48	48	36	36
	Mittelwert	1,4	0,1	1,1	-0,5
	StD	2,04	1,65	1,80	1,81
Zyklus 22 Tag 1	n	40	40	34	34
	Mittelwert	1,6	0,2	1,6	-0,2
	StD	2,41	2,12	2,52	2,37
Zyklus 25 Tag 1	n	35	35	25	25
	Mittelwert	1,4	-0,2	1,4	-0,5
	StD	1,91	1,66	2,06	2,73
Zyklus 28 Tag 1	n	26	26	21	21
	Mittelwert	2,0	0,0	1,2	-0,9
	StD	2,63	2,14	1,61	3,05
Zyklus 31 Tag 1	n	28	28	16	16
	Mittelwert	1,9	0,0	1,1	-0,8
	StD	2,36	2,67	1,64	2,59
Zyklus 34 Tag 1	n	22	20	8	8
	Mittelwert	1,4	-0,5	2,0	0,2
	StD	2,50	2,55	2,30	1,23
Zyklus 37 Tag 1	n	19	19	7	7
	Mittelwert	1,9	0,0	0,4	-1,6
	StD	2,66	2,41	0,52	3,68
Zyklus 40 Tag 1	n	16	16	7	7
	Mittelwert	1,8	-0,2	0,5	-1,8
	StD	2,62	1,85	1,10	3,75
Zyklus 43 Tag 1	n	15	15	5	5
	Mittelwert	1,7	-0,4	0,2	-2,4
	StD	2,68	1,73	0,28	4,25

* 3. Datenschnitt vom 23.04.2020 nach einem medianen Follow-up von 7,8 Monaten im Alpelisib-Arm bzw. 3,7 Monaten im Placebo-Arm. Werte ab Zyklus 46 nicht dargestellt, da weniger als 10 Patienten pro Studienarm.

† Angaben basieren auf prädefinierten Zeitfenstern um den geplanten Tag herum.

Abkürzung: StD, Standardabweichung

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Stärkster Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)	Placebo + Fulvestrant (n=172)	Behandlungsdifferenz
Woche 8	n	142	137	
	LS-Mean	-0,036	0,263	-0,300
	SEM	0,308	0,314	0,279
	95%-KI	[-0,6; 0,6]	[-0,4; 0,9]	[-0,8; 0,2]
Woche 16	n	124	105	
	LS-Mean	-0,039	0,623	-0,662
	SEM	0,317	0,332	0,303
	95%-KI	[-0,7; 0,6]	[-0,0; 1,3]	[-1,3; -0,1]
Woche 24	n	105	80	
	LS-Mean	0,212	0,888	-0,676
	SEM	0,327	0,351	0,331
	95%-KI	[-0,4; 0,9]	[0,2; 1,6]	[-1,3; -0,0]
Woche 32	n	86	72	
	LS-Mean	0,748	0,485	0,263
	SEM	0,341	0,360	0,351
	95%-KI	[0,1; 1,4]	[-0,2; 1,2]	[-0,4; 1,0]
Woche 40	n	75	61	
	LS-Mean	0,424	0,359	0,065
	SEM	0,350	0,373	0,372
	95%-KI	[-0,3; 1,1]	[-0,4; 1,1]	[-0,7; 0,8]
Woche 48	n	69	50	
	LS-Mean	0,570	0,922	-0,352
	SEM	0,356	0,390	0,393
	95%-KI	[-0,1; 1,3]	[0,2; 1,7]	[-1,1; 0,4]
Woche 56	n	59	45	
	LS-Mean	0,519	0,566	-0,048
	SEM	0,367	0,399	0,414
	95%-KI	[-0,2; 1,2]	[-0,2; 1,3]	[-0,9; 0,8]
Woche 64	n	47	42	
	LS-Mean	0,398	0,370	0,028
	SEM	0,386	0,406	0,437
	95%-KI	[-0,4; 1,2]	[-0,4; 1,2]	[-0,8; 0,9]
Woche 72	n	48	36	
	LS-Mean	0,482	0,562	-0,080
	SEM	0,384	0,422	0,451
	95%-KI	[-0,3; 1,2]	[-0,3; 1,4]	[-1,0; 0,8]
Woche 84	n	40	34	
	LS-Mean	0,941	0,817	0,125
	SEM	0,403	0,429	0,471
	95%-KI	[0,2; 1,7]	[-0,0; 1,7]	[-0,8; 1,0]
Woche 96	n	35	25	
	LS-Mean	0,627	0,965	-0,338
	SEM	0,416	0,468	0,519
	95%-KI	[-0,2; 1,4]	[0,0; 1,9]	[-1,4; 0,7]
Woche 108	n	26	21	
	LS-Mean	0,690	0,381	0,308
	SEM	0,455	0,494	0,572
	95%-KI	[-0,2; 1,6]	[-0,6; 1,4]	[-0,8; 1,4]
Woche 120	n	28	17	
	LS-Mean	0,500	0,408	0,092
	SEM	0,444	0,530	0,596
	95%-KI	[-0,4; 1,4]	[-0,6; 1,4]	[-1,1; 1,3]

* 3. Datenschnitt vom 23.04.2020 nach einem medianen Follow-up von 7,8 Monaten im Alpelisib-Arm bzw. 3,7 Monaten im Placebo-Arm.

† Angaben basieren auf prädefinierten Zeitfenstern um den geplanten Tag herum. Es wurden nur Patientinnen mit Baseline-Score und mindestens einer nicht fehlenden Post-Baseline-Auswertung analysiert. Folgende Kovariate/Faktoren wurden in das LMEM eingeschlossen: Therapie, Zeitpunkt des Besuchs, Interaktion Behandlung/Besuch, Baseline-Score.

Abkürzungen: LS-Mean, adjustierter Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate; SEM, Standardfehler des Mittelwertes

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Schmerz-Schweregrad-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)	Placebo + Fulvestrant (n=172)	Behandlungsdifferenz
Woche 8	n	142	137	
	LS-Mean	0,071	0,254	-0,183
	SEM	0,244	0,248	0,217
	95%-KI	[-0,4; 0,6]	[-0,2; 0,7]	[-0,6; 0,2]
Woche 16	n	124	105	
	LS-Mean	0,073	0,542	-0,468
	SEM	0,250	0,261	0,235
	95%-KI	[-0,4; 0,6]	[0,0; 1,1]	[-0,9; -0,0]
Woche 24	n	105	80	
	LS-Mean	0,286	0,724	-0,438
	SEM	0,257	0,274	0,255
	95%-KI	[-0,2; 0,8]	[0,2; 1,3]	[-0,9; 0,1]
Woche 32	n	86	72	
	LS-Mean	0,537	0,492	0,045
	SEM	0,267	0,281	0,269
	95%-KI	[0,0; 1,1]	[-0,1; 1,0]	[-0,5; 0,6]
Woche 40	n	75	61	
	LS-Mean	0,351	0,440	-0,090
	SEM	0,273	0,290	0,284
	95%-KI	[-0,2; 0,9]	[-0,1; 1,0]	[-0,6; 0,5]
Woche 48	n	69	50	
	LS-Mean	0,658	0,699	-0,041
	SEM	0,277	0,302	0,299
	95%-KI	[0,1; 1,2]	[0,1; 1,3]	[-0,6; 0,5]
Woche 56	n	59	45	
	LS-Mean	0,552	0,555	-0,003
	SEM	0,285	0,308	0,314
	95%-KI	[-0,0; 1,1]	[-0,1; 1,2]	[-0,6; 0,6]
Woche 64	n	47	42	
	LS-Mean	0,379	0,395	-0,015
	SEM	0,298	0,313	0,331
	95%-KI	[-0,2; 1,0]	[-0,2; 1,0]	[-0,7; 0,6]
Woche 72	n	48	36	
	LS-Mean	0,557	0,493	0,064
	SEM	0,297	0,325	0,340
	95%-KI	[-0,0; 1,1]	[-0,1; 1,1]	[-0,6; 0,7]
Woche 84	n	40	34	
	LS-Mean	0,764	0,829	-0,065
	SEM	0,310	0,329	0,355
	95%-KI	[0,2; 1,4]	[0,2; 1,5]	[-0,8; 0,6]
Woche 96	n	35	25	
	LS-Mean	0,713	0,808	-0,095
	SEM	0,320	0,357	0,390
	95%-KI	[0,1; 1,3]	[0,1; 1,5]	[-0,9; 0,7]
Woche 108	n	26	21	
	LS-Mean	0,690	0,353	0,337
	SEM	0,347	0,376	0,428
	95%-KI	[0,0; 1,4]	[-0,4; 1,1]	[-0,5; 1,2]
Woche 120	n	28	17	
	LS-Mean	0,550	0,503	0,047
	SEM	0,339	0,401	0,445
	95%-KI	[-0,1; 1,2]	[-0,3; 1,3]	[-0,8; 0,9]

* 3. Datenschnitt vom 23.04.2020 nach einem medianen Follow-up von 7,8 Monaten im Alpelisib-Arm bzw. 3,7 Monaten im Placebo-Arm.

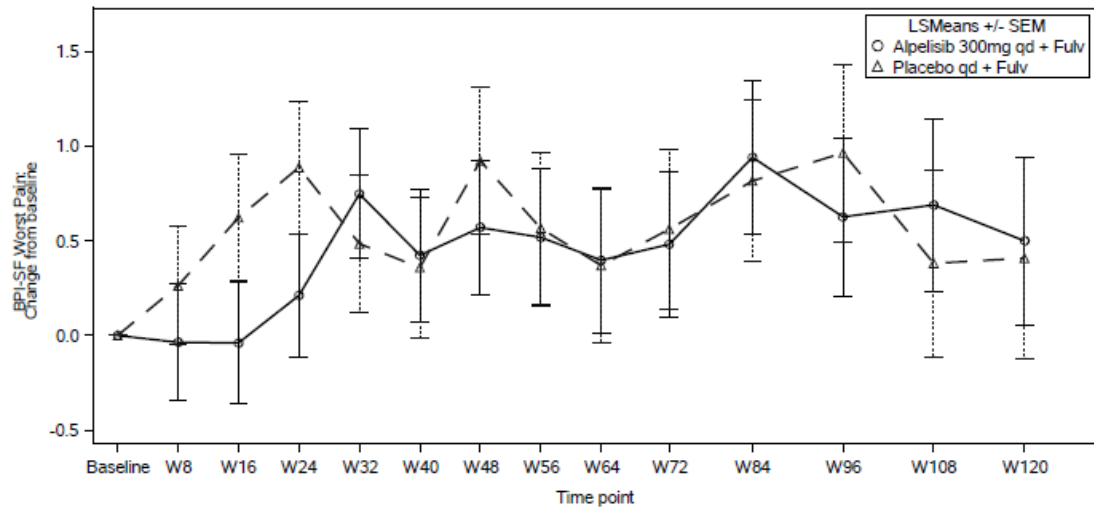
† Angaben basieren auf prädefinierten Zeitfenstern um den geplanten Tag herum. Es wurden nur Patientinnen mit Baseline-Score und mindestens einer nicht fehlenden Post-Baseline-Auswertung analysiert. Folgende Kovariate/Faktoren wurden in das LMEM eingeschlossen: Therapie, Zeitpunkt des Besuchs, Interaktion Behandlung/Besuch, Baseline-Score.

Abkürzungen: LS-Mean, adjustierter Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate; SEM, Standardfehler des Mittelwertes

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Schmerz-Interferenz-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)	Placebo + Fulvestrant (n=172)	Behandlungsdifferenz
Woche 8	n	142	137	
	LS-Mean	0,071	0,166	-0,095
	SEM	0,248	0,253	0,222
	95%-KI	[-0,4; 0,6]	[-0,3; 0,7]	[-0,5; 0,3]
Woche 16	n	124	105	
	LS-Mean	0,099	0,292	-0,193
	SEM	0,255	0,267	0,241
	95%-KI	[-0,4; 0,6]	[-0,2; 0,8]	[-0,7; 0,3]
Woche 24	n	105	79	
	LS-Mean	0,200	0,417	-0,217
	SEM	0,262	0,281	0,262
	95%-KI	[-0,3; 0,7]	[-0,1; 1,0]	[-0,7; 0,3]
Woche 32	n	86	72	
	LS-Mean	0,333	0,360	-0,028
	SEM	0,272	0,287	0,276
	95%-KI	[-0,2; 0,9]	[-0,2; 0,9]	[-0,6; 0,5]
Woche 40	n	75	61	
	LS-Mean	0,452	0,382	0,069
	SEM	0,279	0,297	0,292
	95%-KI	[-0,1; 1,0]	[-0,2; 1,0]	[-0,5; 0,6]
Woche 48	n	69	50	
	LS-Mean	0,803	0,506	0,298
	SEM	0,283	0,309	0,308
	95%-KI	[0,2; 1,4]	[-0,1; 1,1]	[-0,3; 0,9]
Woche 56	n	59	45	
	LS-Mean	0,182	0,273	-0,092
	SEM	0,291	0,316	0,324
	95%-KI	[-0,4; 0,8]	[-0,3; 0,9]	[-0,7; 0,5]
Woche 64	n	47	42	
	LS-Mean	0,299	0,490	-0,191
	SEM	0,305	0,321	0,341
	95%-KI	[-0,3; 0,9]	[-0,1; 1,1]	[-0,9; 0,5]
Woche 72	n	48	36	
	LS-Mean	0,292	0,185	0,107
	SEM	0,304	0,333	0,351
	95%-KI	[-0,3; 0,9]	[-0,5; 0,8]	[-0,6; 0,8]
Woche 84	n	40	34	
	LS-Mean	0,583	0,649	-0,066
	SEM	0,318	0,338	0,367
	95%-KI	[-0,0; 1,2]	[-0,0; 1,3]	[-0,8; 0,7]
Woche 96	n	35	25	
	LS-Mean	0,360	0,408	-0,048
	SEM	0,328	0,367	0,403
	95%-KI	[-0,3; 1,0]	[-0,3; 1,1]	[-0,8; 0,7]
Woche 108	n	26	21	
	LS-Mean	0,667	0,129	0,537
	SEM	0,357	0,387	0,443
	95%-KI	[-0,0; 1,4]	[-0,6; 0,9]	[-0,3; 1,4]
Woche 120	n	28	17	
	LS-Mean	0,626	0,218	0,408
	SEM	0,349	0,414	0,461
	95%-KI	[-0,1; 1,3]	[-0,6; 1,0]	[-0,5; 1,3]

* 3. Datenschnitt vom 23.04.2020 nach einem medianen Follow-up von 7,8 Monaten im Alpelisib-Arm bzw. 3,7 Monaten im Placebo-Arm.
 † Angaben basieren auf prädefinierten Zeitfenstern um den geplanten Tag herum. Es wurden nur Patientinnen mit Baseline-Score und mindestens einer nicht fehlenden Post-Baseline-Auswertung analysiert. Folgende Kovariate/Faktoren wurden in das LMEM eingeschlossen: Therapie, Zeitpunkt des Besuchs, Interaktion Behandlung/Besuch, Baseline-Score.
 Abkürzungen: LS-Mean, adjustierter Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate; SEM, Standardfehler des Mittelwertes



Alpelisib 300mg qd + Fulv	161	142	124	105	86	75	69	59	47	48	40	35	26	28
Placebo qd + Fulv	164	137	105	80	72	61	50	45	42	36	34	25	21	17

Abbildung 4-256: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effect model für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Stärkster Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

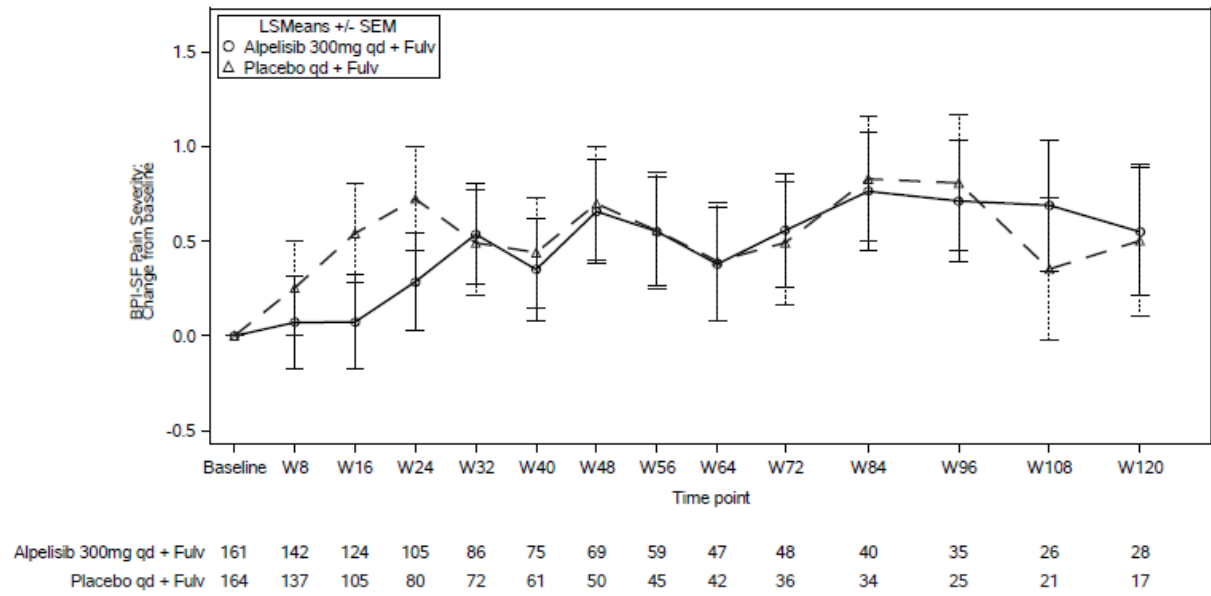


Abbildung 4-257: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effect model für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Schmerz-Schweregrad-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

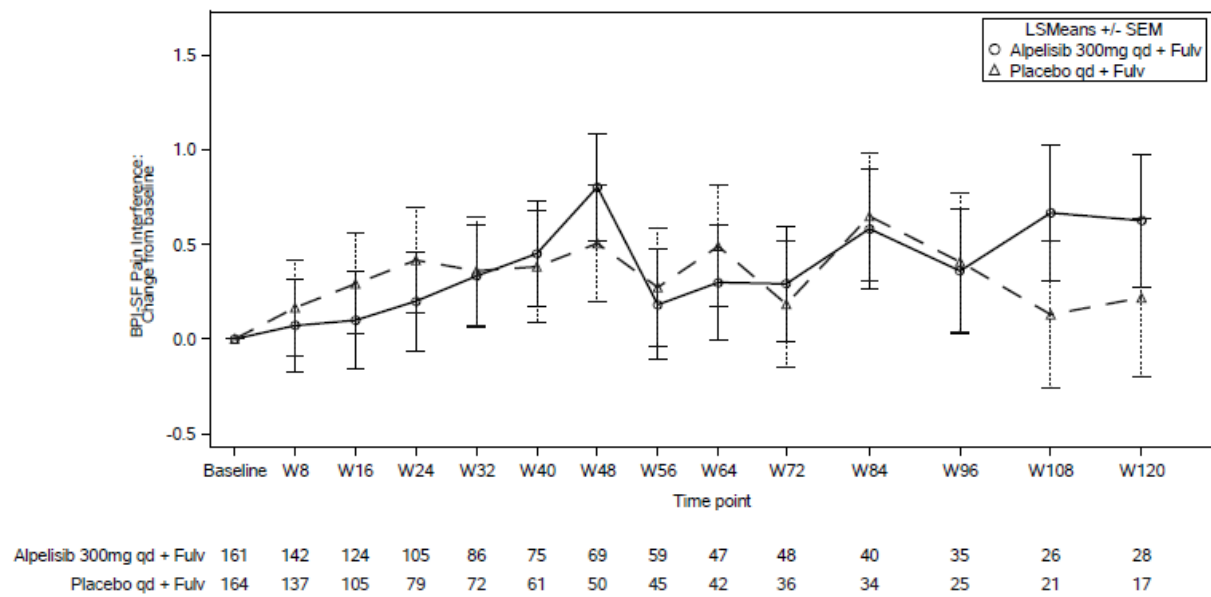


Abbildung 4-258: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effect model für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Schmerz-Interferenz-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

4.7.5.5 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – 3. Datenschnitt

Tabelle 4-72: Anteil der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen zur „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ in Relation zu den in der Studie befindlichen Patientinnen (verschiedene Zeitfenster)*

Zeitfenster bis [†]	Gesamtpopulation				Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1			
	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)		Alpelisib + Fulvestrant (n=56)		Placebo + Fulvestrant (n=58)	
	Pat. in der Studie		Pat. in der Studie		Pat. in der Studie		Pat. in der Studie	
	am Stichtag (n)	mit auswertbarem Fragebogen [‡] (Anteil, %)	am Stichtag (n)	mit auswertbarem Fragebogen [‡] (Anteil, %)	am Stichtag (n)	mit auswertbarem Fragebogen [‡] (Anteil, %)	am Stichtag (n)	mit auswertbarem Fragebogen [‡] (Anteil, %)
Baseline	169	161 (95,3)	172	167 (97,1)	56	52 (92,9)	58	58 (100,0)
Zyklus 3	157	143 (91,1)	159	139 (87,4)	48	42 (87,5)	50	47 (94,0)
Zyklus 5	138	126 (91,3)	104	98 (94,2)	42	36 (85,7)	31	29 (93,5)
Zyklus 7	114	103 (90,4)	89	82 (92,1)	33	28 (84,8)	26	25 (96,2)
Zyklus 9	98	87 (88,8)	78	71 (91,0)	28	25 (89,3)	23	21 (91,3)
Zyklus 11	85	77 (90,6)	66	59 (89,4)	24	24 (100,0)	18	15 (83,3)
Zyklus 13	78	69 (88,5)	58	50 (86,2)	22	19 (86,4)	15	14 (93,3)
Zyklus 15	68	61 (89,7)	51	45 (88,2)	18	16 (88,9)	12	12 (100,0)
Zyklus 17	60	49 (81,7)	43	40 (93,0)	16	12 (75,0)	8	8 (100,0)
Zyklus 19	54	50 (92,6)	40	36 (90,0)	14	13 (92,9)	5	5 (100,0)
Zyklus 22	46	38 (82,6)	37	33 (89,2)	10	9 (90,0)	5	5 (100,0)
Zyklus 25	41	36 (87,8)	31	25 (80,6)	10	9 (90,0)	3	3 (100,0)
Zyklus 28	37	25 (67,6)	24	21 (87,5)	10	7 (70,0)	2	1 (50,0)
Zyklus 31	31	28 (90,3)	18	15 (83,3)	8	8 (100,0)	2	2 (100,0)
Zyklus 34	26	21 (80,8)	14	9 (64,3)	6	5 (83,3)	1	1 (100,0)
Zyklus 37	23	17 (73,9)	10	7 (70,0)	6	6 (100,0)	1	0
Zyklus 40	22	17 (77,3)	8	7 (87,5)	6	5 (83,3)	1	1 (100,0)
Zyklus 43	18	14 (77,8)	6	5 (83,3)	5	4 (80,0)	0	0
Zyklus 46	14	9 (64,3)	4	3 (75,0)	5	5 (100,0)	0	0
Zyklus 49	7	3 (42,9)	1	1 (100,0)	3	2 (66,7)	0	0
Zyklus 52	2	2 (100,0)	1	1 (100,0)	1	1 (100,0)	0	0
Zyklus 55	1	0	1	1 (100,0)	0	0	0	0
Zyklus 58	0	0	1	1 (100,0)	0	0	0	0

** 3. Datenschnitt vom 23.04.2020 nach einem medianen Follow-up von 5,7 Monaten im Alpelisib-Arm bzw. 3,6 Monaten im Placebo-Arm in der Gesamtpopulation und von 3,9 Monaten im Alpelisib-Arm bzw. 2,4 Monaten im Placebo-Arm der Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1.

[†] Stichtag jeweils am Tag 1 des Zyklus. Manche Patientinnen füllten einen Fragebogen in dem Zeitfenster aus, schieden jedoch vor dem Stichtag aus und waren dementsprechend nicht „präsent“, so dass der dazugehörige Fragebogen nicht zu dem Zeitfenster gezählt wurde.

[‡] Der Fragebogen war auswertbar, wenn unter den einzelnen Scores mindestens einer verwertbar war.

Zeitfenster bis [†]	Gesamtpopulation				Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1			
	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)		Alpelisib + Fulvestrant (n=56)		Placebo + Fulvestrant (n=58)	
	Pat. in der Studie		Pat. in der Studie		Pat. in der Studie		Pat. in der Studie	
	am Stich- tag (n)	mit auswertbarem Fragebogen [‡] (Anteil, %)	am Stich- tag (n)	mit auswertbarem Fragebogen [‡] (Anteil, %)	am Stich- tag (n)	mit auswertbarem Fragebogen [‡] (Anteil, %)	am Stich- tag (n)	mit auswertbarem Fragebogen [‡] (Anteil, %)
Abkürzung: EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30								

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

Gesundheitszustand: EQ-5D VAS	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 172)
Zeit bis zur Verschlechterung* des Gesundheitszustandes: 7 Punkte-Kriterium		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	63/169 (37,3)	59/172 (34,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	30,4 [14,8; n.e.]	18,4 [12,9; 25,6]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,91 [0,64; 1,31]	
p-Wert [‡]	0,579	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	21/56 (37,5)	17/58 (29,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	17,3 [8,3; n.e.]	14,8 [9,2; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	1,14 [0,41; 3,14]	
p-Wert [‡]	0,806	
Zeit bis zur Verschlechterung* des Gesundheitszustandes: 10 Punkte-Kriterium		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	54/169 [32,0]	56/172 (32,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	38,7 [24,9; n.e.]	22,1 [12,9; 27,0]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,83 [0,57; 1,20]	
p-Wert [‡]	0,299	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	17/56 (30,4)	17/58 (29,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	36,0 [10,2; n.e.]	14,8 [9,2; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,89 [0,44; 1,79]	
p-Wert [‡]	0,731	
*Eine Verminderung des Scores um 7 Punkte bzw. um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignis gezählt.		

† Hazard-Ratio basierend auf Wald-Test aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).

‡ p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).

Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht; EQ-5D, EuroQoL 5 Dimensionen Questionnaire; VAS, Visual Analogue Scale

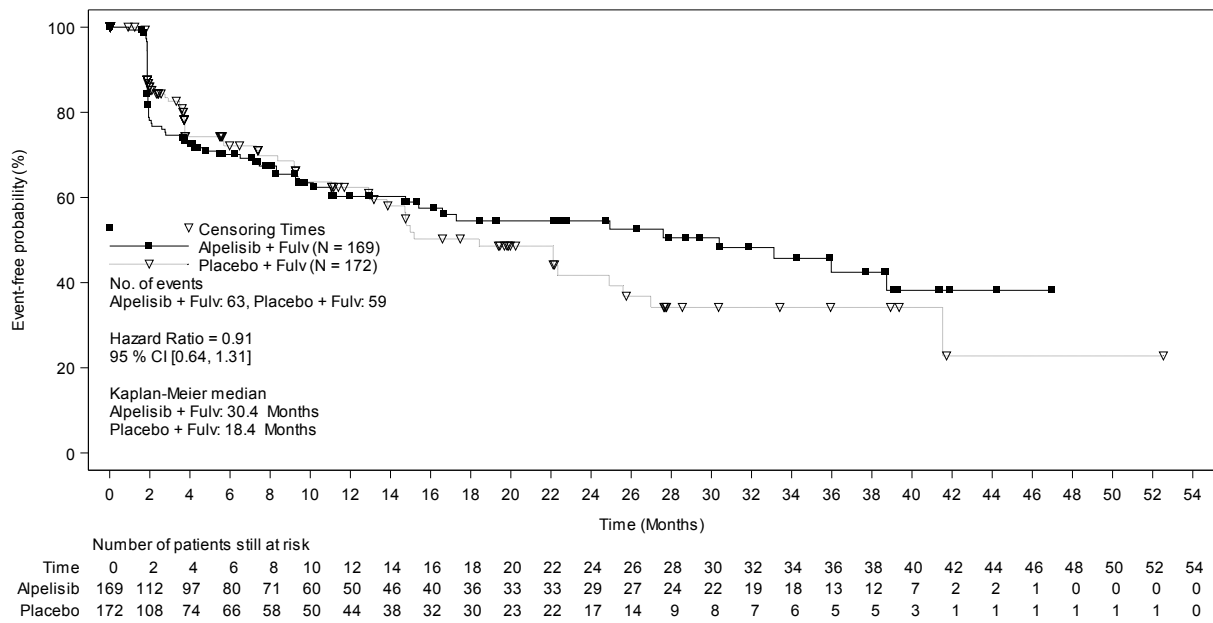


Abbildung 4-259: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): 7 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

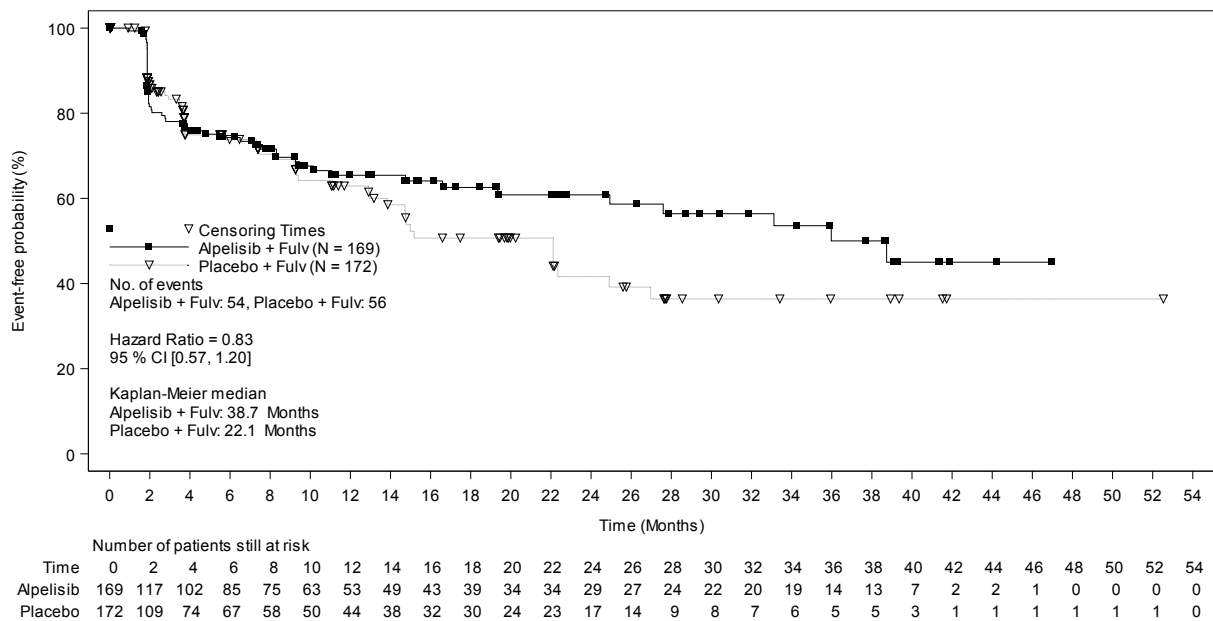


Abbildung 4-260: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): 10 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*

Zeitpunkt	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)	
		Absolut	Veränderung vs. Baseline	Absolut	Veränderung vs. Baseline
Baseline	n	161		167	
	Mittelwert	73,6		72,4	
	SD	19,47		18,76	
Zyklus 3 Tag 1	n	142	142	141	141
	Mittelwert	72,4	-3,3	74,4	1,2
	SD	19,10	16,94	18,79	17,96
Zyklus 5 Tag 1	n	125	125	107	107
	Mittelwert	75,6	1,0	77,0	2,9
	SD	16,25	20,34	18,26	18,75
Zyklus 7 Tag 1	n	105	105	82	82
	Mittelwert	73,6	-0,8	77,7	1,9
	SD	19,55	20,54	18,85	16,61
Zyklus 9 Tag 1	n	86	86	73	73
	Mittelwert	74,9	0,0	79,3	2,2
	SD	19,55	20,65	18,60	16,53
Zyklus 11 Tag 1	n	75	75	62	62
	Mittelwert	76,1	1,6	78,4	1,3
	SD	18,64	17,74	19,24	19,57
Zyklus 13 Tag 1	n	69	69	51	51
	Mittelwert	74,2	-0,4	78,5	2,2
	SD	18,63	22,27	18,64	20,35
Zyklus 15 Tag 1	n	59	59	45	45
	Mittelwert	77,4	1,4	79,0	2,5
	SD	17,69	20,29	16,72	14,70
Zyklus 17 Tag 1	n	47	47	42	42
	Mittelwert	76,6	1,5	77,7	0,5
	SD	19,41	17,18	19,98	18,59
Zyklus 19 Tag 1	n	48	48	36	36
	Mittelwert	76,5	1,3	80,7	1,5
	SD	20,14	23,88	17,42	19,84
Zyklus 22 Tag 1	n	40	40	34	34
	Mittelwert	80,5	3,0	80,3	0,9
	SD	17,17	22,67	16,97	19,02
Zyklus 25 Tag 1	n	36	36	25	25
	Mittelwert	80,7	4,2	74,7	-7,2
	SD	17,74	20,08	22,91	25,29
Zyklus 28 Tag 1	n	26	26	21	21
	Mittelwert	76,6	5,3	79,5	-0,1
	SD	20,02	24,72	17,09	24,97
Zyklus 31 Tag 1	n	29	29	17	17
	Mittelwert	74,8	4,0	82,1	-0,2
	SD	19,43	24,87	13,25	17,43
Zyklus 34 Tag 1	n	22	22	9	9
	Mittelwert	79,1	4,3	77,7	0,0
	SD	16,04	24,02	15,15	13,85
Zyklus 37 Tag 1	n	19	19	7	7
	Mittelwert	73,7	-0,8	91,1	3,6
	SD	23,93	23,68	10,78	15,28
Zyklus 40 Tag 1	n	17	17	7	7
	Mittelwert	75,7	-0,7	86,9	-1,6
	SD	19,95	11,40	7,67	8,30
Zyklus 43 Tag 1	n	15	15	5	5
	Mittelwert	72,9	-5,1	95,2	5,4
	SD	21,20	11,45	3,70	4,62

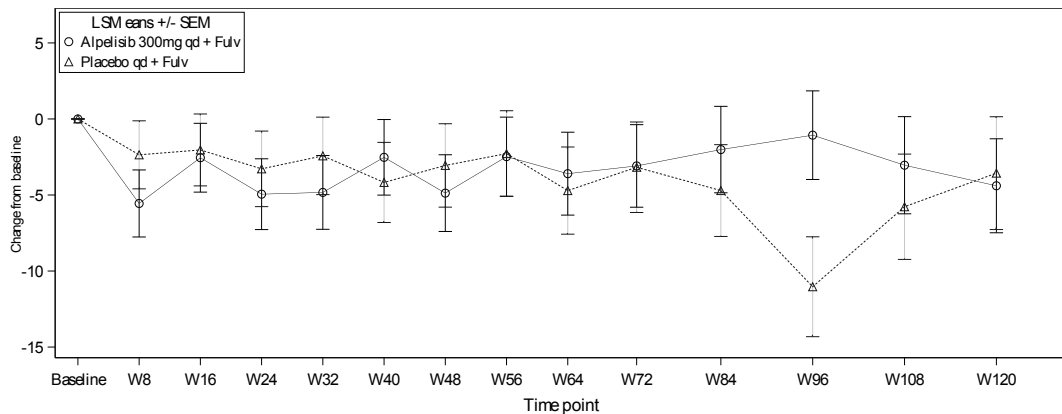
* 3. Datenschnitt 23.04.2020; medianer Follow-up: 5,7 Monate im Alpelisib-Arm und 3,6 Monate im Placebo-Arm;
Werte ab dem Zyklus 46 nicht dargestellt, da weniger als 10 Patienten pro Studienarm

† Angaben basieren auf prädefinierten Zeitfenstern um den geplanten Tag herum.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)	Placebo + Fulvestrant (n=172)	Behandlungsdifferenz
Woche 8	n	142	141	
	LS-Mean	-5,557	-2,359	-3,198
	SEM	2,204	2,237	1,967
	95%-KI	[-9,9; -1,2]	[-6,8; 2,0]	[-7,1; 0,7]
Woche 16	n	125	107	
	LS-Mean	-2,549	-2,037	-0,512
	SEM	2,263	2,364	2,133
	95%-KI	[-7,0; 1,9]	[-6,7; 2,6]	[-4,7; 3,7]
Woche 24	n	105	82	
	LS-Mean	-4,946	-3,281	-1,665
	SEM	2,327	2,484	2,322
	95%-KI	[-9,5; -0,4]	[-8,2; 1,6]	[-6,2; 2,9]
Woche 32	n	86	73	
	LS-Mean	-4,830	-2,427	-2,403
	SEM	2,426	2,546	2,458
	95%-KI	[-9,6; -0,1]	[-7,4; 2,6]	[-7,2; 2,4]
Woche 40	n	75	62	
	LS-Mean	-2,523	-4,175	1,652
	SEM	2,485	2,634	2,599
	95%-KI	[-7,4; 2,4]	[-9,3; 1,0]	[-3,4; 6,8]
Woche 48	n	69	51	
	LS-Mean	-4,877	-3,056	-1,821
	SEM	2,522	2,743	2,744
	95%-KI	[-9,8; 0,1]	[-8,4; 2,3]	[-7,2; 3,6]
Woche 56	n	59	45	
	LS-Mean	-2,478	-2,278	-0,200
	SEM	2,599	2,820	2,893
	95%-KI	[-7,6; 2,6]	[-7,8; 3,3]	[-5,9; 5,5]
Woche 64	n	47	42	
	LS-Mean	-3,598	-4,710	1,113
	SEM	2,725	2,866	3,053
	95%-KI	[-8,9; 1,8]	[-10,3; 0,9]	[-4,9; 7,1]
Woche 72	n	48	36	
	LS-Mean	-3,089	-3,176	0,087
	SEM	2,715	2,975	3,146
	95%-KI	[-8,4; 2,2]	[-9,0; 2,7]	[-6,1; 6,3]
Woche 84	n	40	34	
	LS-Mean	-2,014	-4,709	2,695
	SEM	2,842	3,019	3,288
	95%-KI	[-7,6; 3,6]	[-10,6; 1,2]	[-3,8; 9,1]
Woche 96	n	36	25	
	LS-Mean	-1,066	-11,03	9,967
	SEM	2,913	3,285	3,596
	95%-KI	[-6,8; 4,6]	[-17,5; -4,6]	[2,9; 17,0]
Woche 108	n	26	21	
	LS-Mean	-3,042	-5,774	2,732
	SEM	3,195	3,463	3,976
	95%-KI	[-9,3; 3,2]	[-12,6; 1,0]	[-5,1; 10,5]
Woche 120	n	29	17	
	LS-Mean	-4,394	-3,563	-0,831
	SEM	3,090	3,709	4,118
	95%-KI	[-10,5; 1,7]	[-10,8; 3,7]	[-8,9; 7,2]

* 3. Datenschnitt 23.04.2020; medianer Follow-up: 5,7 Monate im Alpelisib-Arm und 3,6 Monate im Placebo-Arm.
 † Angaben basieren auf prädefinierten Zeitfenstern um den geplanten Tag herum. Es wurden nur Patientinnen mit Baseline-Score und mindestens einer nicht fehlenden Post-Baseline-Auswertung analysiert. Folgende Kovariate/Faktoren wurden in das LMEM eingeschlossen: Therapie, Zeitpunkt des Besuchs, Interaktion Behandlung/Besuch, Baseline-Score.
 Abkürzungen: LMEM, Linear mixed effects model; LS-Mean, adjustierter Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate; SEM, Standardfehler des Mittelwertes



Alpelisib 300mg qd + Fulv	161	142	125	105	86	75	69	59	47	48	40	36	26	29
Placebo qd + Fulv	167	141	107	82	73	62	51	45	42	36	34	25	21	17

Abbildung 4-261: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

4.7.5.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität operationalisiert als EORTC QLQ-C30 – 3. Datenschnitt

Tabelle 4-76: Anteil der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen zur „Gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30) in Relation zu den in der Studie befindlichen Patientinnen (verschiedene Zeitfenster)

Zeitfenster bis [†]	Gesamtpopulation				Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1			
	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)		Alpelisib + Fulvestrant (n=56)		Placebo + Fulvestrant (n=58)	
	Pat. in der Studie		Pat. in der Studie		Pat. in der Studie		Pat. in der Studie	
	am Stichtag (n)	mit auswertbarem Fragebogen [‡] (Anteil, %)	am Stichtag (n)	mit auswertbarem Fragebogen [‡] (Anteil, %)	am Stichtag (n)	mit auswertbarem Fragebogen [‡] (Anteil, %)	am Stichtag (n)	mit auswertbarem Fragebogen [‡] (Anteil, %)
Baseline	169	161 (95,3)	172	167 (97,1)	56	52 (92,9)	58	58 (100,0)
Zyklus 3	157	143 (91,1)	159	138 (86,8)	48	42 (87,5)	50	47 (94,0)
Zyklus 5	138	125 (90,6)	104	98 (94,2)	42	36 (85,7)	31	29 (93,5)
Zyklus 7	114	103 (90,4)	89	81 (91,0)	33	28 (84,8)	26	25 (96,2)
Zyklus 9	98	87 (88,8)	78	71 (91,0)	28	25 (89,3)	23	21 (91,3)
Zyklus 11	85	77 (90,6)	66	59 (89,4)	24	24 (100,0)	18	15 (83,3)
Zyklus 13	78	69 (88,5)	58	50 (86,2)	22	19 (86,4)	15	14 (93,3)
Zyklus 15	68	61 (89,7)	51	45 (88,2)	18	16 (88,9)	12	12 (100,0)
Zyklus 17	60	49 (81,7)	43	40 (93,0)	16	12 (75,0)	8	8 (100,0)
Zyklus 19	54	50 (92,6)	40	36 (90,0)	14	13 (92,9)	5	5 (100,0)
Zyklus 22	46	38 (82,6)	37	33 (89,2)	10	9 (90,0)	5	5 (100,0)
Zyklus 25	41	35 (85,4)	31	25 (80,6)	10	9 (90,0)	3	3 (100,0)
Zyklus 28	37	25 (67,6)	24	21 (87,5)	10	7 (70,0)	2	1 (50,0)
Zyklus 31	31	27 (87,1)	18	15 (83,3)	8	8 (100,0)	2	2 (100,0)
Zyklus 34	26	21 (80,8)	14	9 (64,3)	6	5 (83,3)	1	1 (100,0)
Zyklus 37	23	17 (73,9)	10	7 (70,0)	6	6 (100,0)	1	0
Zyklus 40	22	17 (77,3)	8	7 (87,5)	6	5 (83,3)	1	1 (100,0)
Zyklus 43	18	14 (77,8)	6	5 (83,3)	5	4 (80,0)	0	0
Zyklus 46	14	9 (64,3)	4	3 (75,0)	5	5 (100,0)	0	0
Zyklus 49	7	3 (42,9)	1	1 (100,0)	3	2 (66,7)	0	0
Zyklus 52	2	2 (100,0)	1	1 (100,0)	1	1 (100,0)	0	0
Zyklus 55	1	0	1	1 (100,0)	0	0	0	0
Zyklus 58	0	0	1	1 (100,0)	0	0	0	0

* 3. Datenschnitt vom 23.04.2020 nach einem medianen Follow-up von 7,9 Monaten im Alpelisib-Arm bzw. 3,8 Monaten im Placebo-Arm in der Gesamtpopulation und von 5,6 Monaten im Alpelisib-Arm bzw. 3,7 Monaten im Placebo-Arm der Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1.

[†] Stichtag jeweils am Tag 1 des Zyklus. Manche Patientinnen füllten einen Fragebogen in dem Zeitfenster aus, schieden jedoch vor dem Stichtag aus und waren dementsprechend nicht „präsent“, so dass der dazugehörige Fragebogen nicht zu dem Zeitfenster gezählt wurde.

[‡] Der Fragebogen war auswertbar, wenn unter den einzelnen Scores mindestens einer verwertbar war.

Zeitfenster bis [†]	Gesamtpopulation				Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1			
	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)		Alpelisib + Fulvestrant (n=56)		Placebo + Fulvestrant (n=58)	
	Pat. in der Studie		Pat. in der Studie		Pat. in der Studie		Pat. in der Studie	
	am Stich- tag (n)	mit auswertbarem Fragebogen [‡] (Anteil, %)	am Stich- tag (n)	mit auswertbarem Fragebogen [‡] (Anteil, %)	am Stich- tag (n)	mit auswertbarem Fragebogen [‡] (Anteil, %)	am Stich- tag (n)	mit auswertbarem Fragebogen [‡] (Anteil, %)
Abkürzung: EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30								

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Zeit bis zur Verschlechterung (3. Datenschnitt 23. April 2020)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 172)
Zeit bis zur Verschlechterung* der Lebensqualität: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	70/169 (41,4)	59/172 (34,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	19,4 [11,2; 30,4]	20,2 [12,9; 27,0]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	1,02 [0,72; 1,44]	
p-Wert [‡]	0,949	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	19/56 (33,9)	23/58 (39,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	27,7 [9,2; n.e.]	11,5 [5,6; 22,1]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,64 [0,33; 1,21]	
p-Wert [‡]	0,163	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Lebensqualität: Körperliche Funktion		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	50/169 (29,6)	53/172 (30,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	30,4 [24,9; n.e.]	24,9 [13,9; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,77 [0,52; 1,13]	
p-Wert [‡]	0,186	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	15/56 (26,8)	26/58 (44,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	27,7 [12,9; n.e.]	7,5 [5,5; 22,1]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,48 [0,25; 0,94]	
p-Wert [‡]	0,028	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Lebensqualität: Rollenfunktion		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	61/169 (36,1)	56/172 (32,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	22,1 [16,6; 41,4]	25,0 [13,1; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,90 [0,62; 1,30]	

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 172)
p-Wert [‡]	0,562	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	17/56 (30,4)	30/58 (51,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	19,5 [12,9; n.e.]	3,7 [3,3; 12,9]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,44 [0,23; 0,84]	
p-Wert [‡]	0,011	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Lebensqualität: Emotionale Funktion		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	60/169 (35,5)	48/172 (27,9)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	26,3 [16,6; n.e.]	27,7 [13,1; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	1,03 [0,70; 1,51]	
p-Wert [‡]	0,878	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	17/56 (30,4)	24/58 (41,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	19,5 [5,5; n.e.]	12,0 [3,7; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,58 [0,29; 1,13]	
p-Wert [‡]	0,096	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Lebensqualität: Kognitive Funktion		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	51/169 (30,2)	48/172 (27,9)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	33,1 [26,3; n.e.]	25,6 [14,3; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,84 [0,56; 1,25]	
p-Wert [‡]	0,394	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	13/56 (23,2)	19/58 (32,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [11,1; n.e.]	14,3 [5,5; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,58 [0,28; 1,21]	
p-Wert [‡]	0,147	

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 172)
Zeit bis zur Verschlechterung* der Lebensqualität: Soziale Funktion		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	58/169 (34,3)	42/172 (24,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	30,4 [19,3; 44,2]	30,4 [22,1; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	1,13 [0,76; 1,70]	
p-Wert [‡]	0,565	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	15/56 (26,8)	17/58 (29,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	27,7 [17,1; n.e.]	14,8 [7,4; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,61 [0,29; 1,29]	
p-Wert [‡]	0,188	
<p>*Eine Verminderung des Scores um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.</p> <p>[†] Hazard-Ratio basierend auf Wald-Test aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).</p> <p>[‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).</p> <p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht</p>		

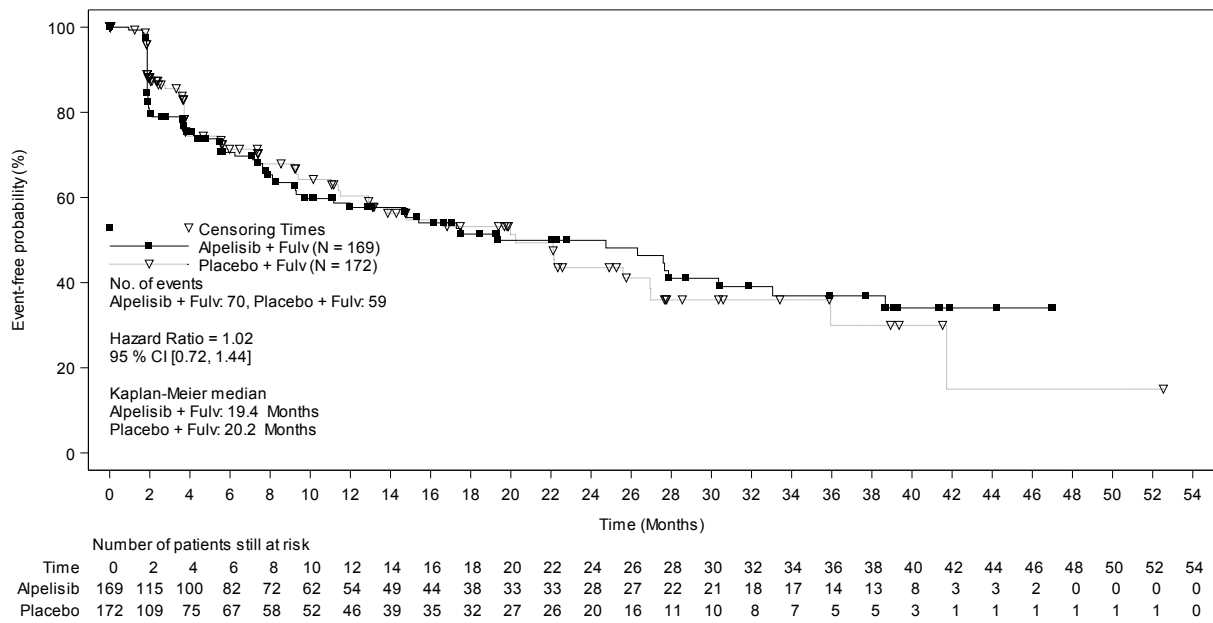


Abbildung 4-262: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

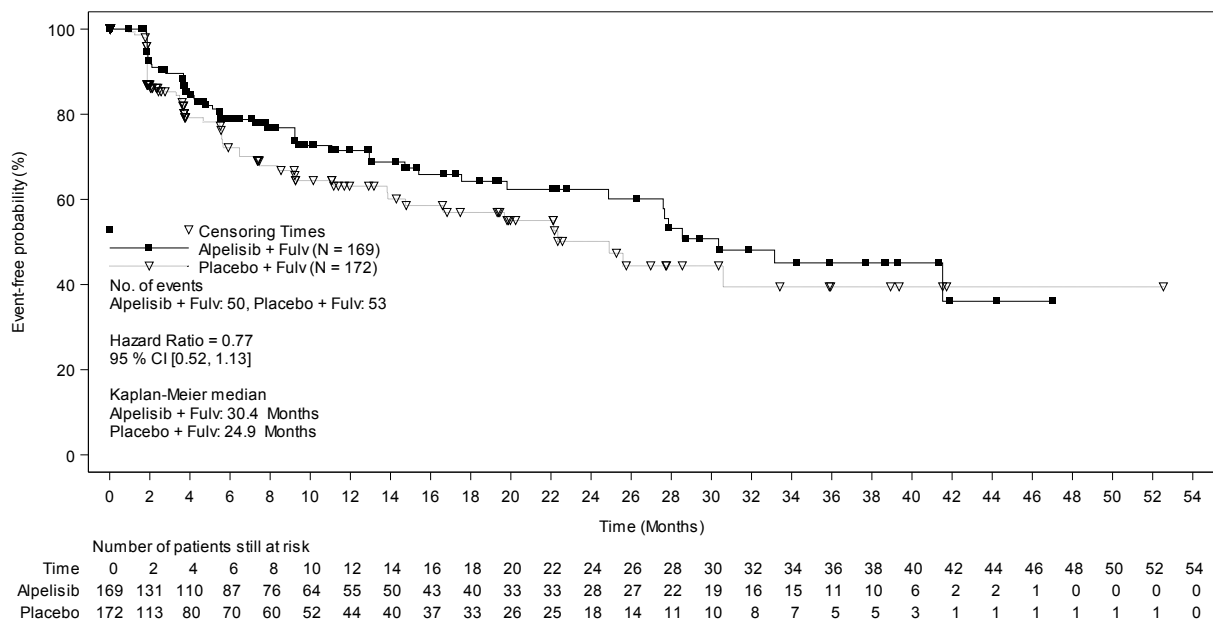


Abbildung 4-263: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

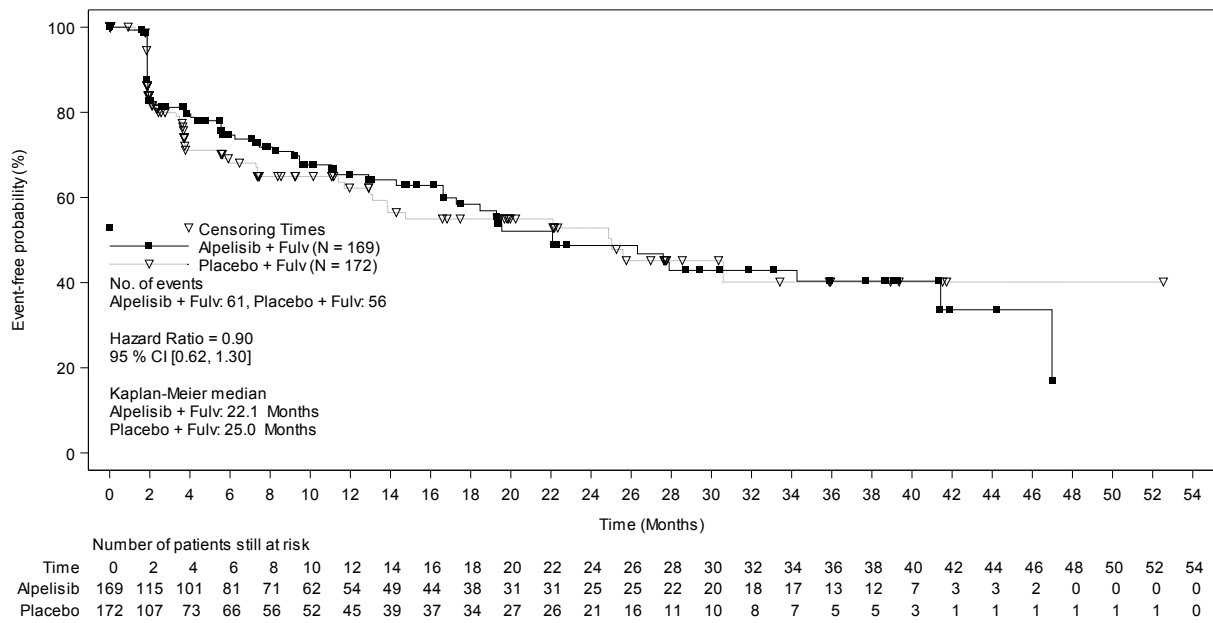


Abbildung 4-264: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

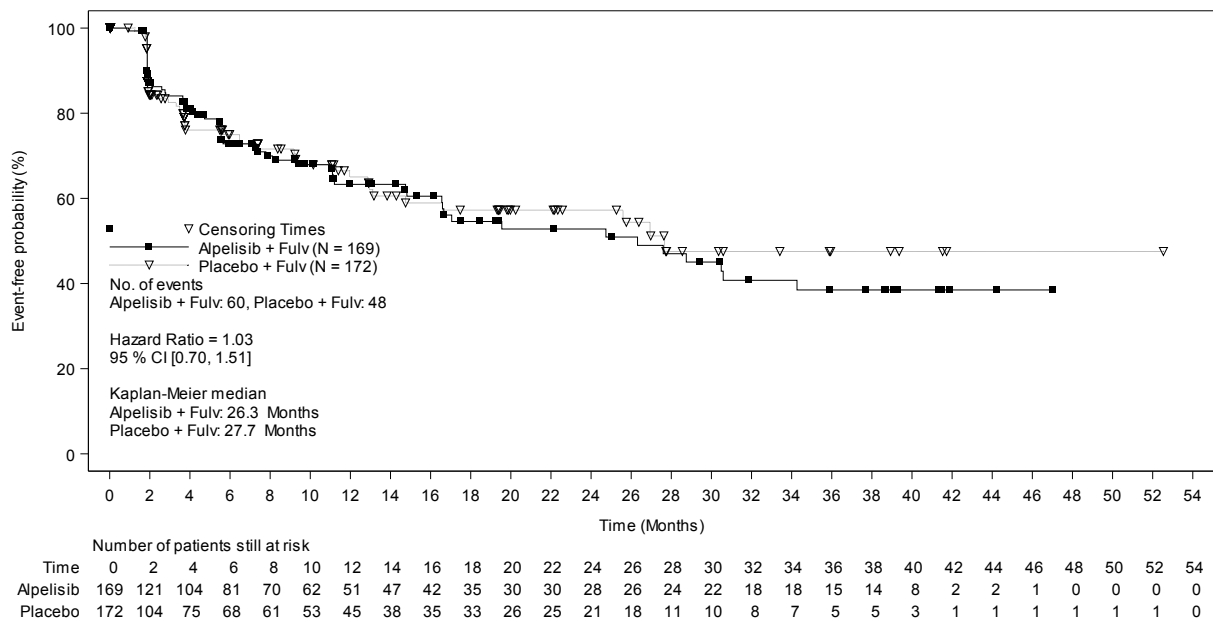


Abbildung 4-265: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

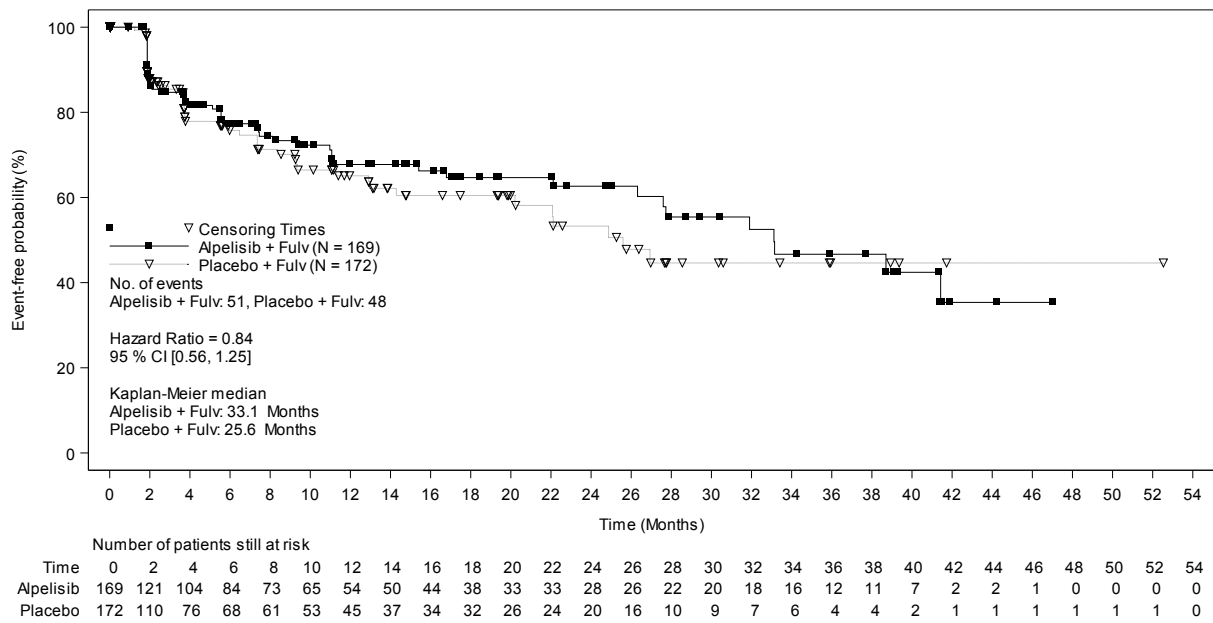


Abbildung 4-266: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Kognitive Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

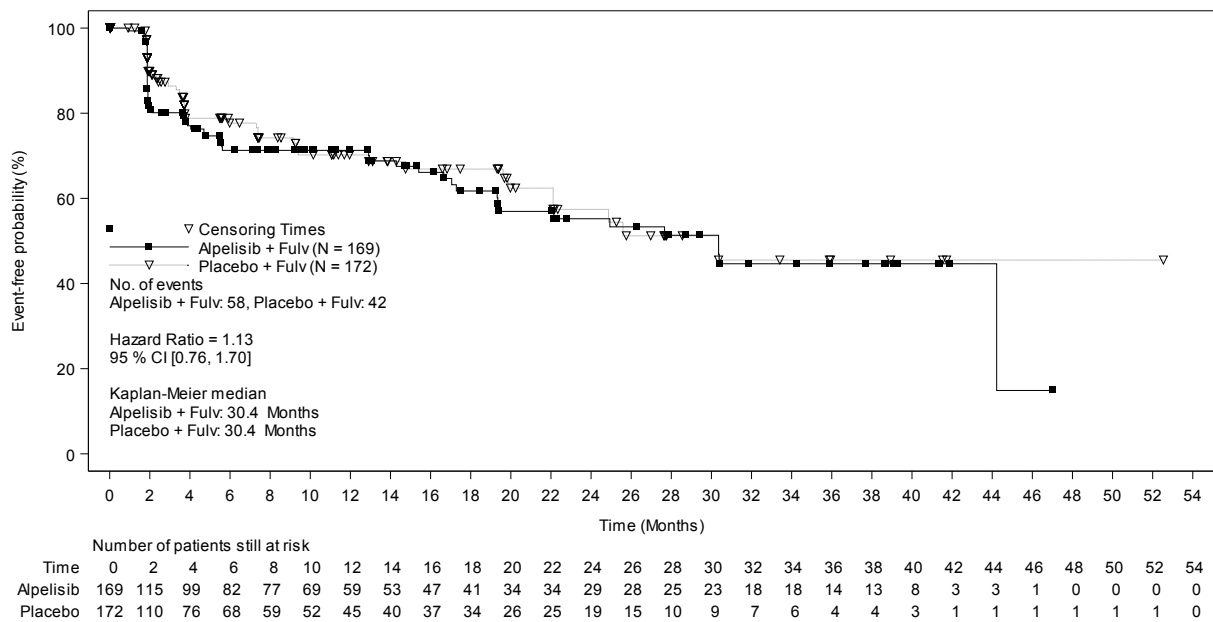


Abbildung 4-267: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Soziale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)	
		Absolut	Veränderung vs. Baseline	Absolut	Veränderung vs. Baseline
Baseline	n	161		167	
	Mittelwert	69,5		68,0	
	StD	20,92		21,61	
Zyklus 3 Tag 1	n	142	142	140	140
	Mittelwert	70,3	-1,7	71,0	2,3
	StD	19,76	18,02	19,98	19,87
Zyklus 5 Tag 1	n	124	124	107	107
	Mittelwert	71,7	-0,7	70,7	0,9
	StD	18,88	20,80	20,46	22,52
Zyklus 7 Tag 1	n	105	105	81	81
	Mittelwert	71,0	-1,1	74,3	3,8
	StD	21,31	21,50	20,25	19,72
Zyklus 9 Tag 1	n	86	86	73	73
	Mittelwert	71,8	-0,7	75,2	2,7
	StD	18,75	18,93	21,33	22,57
Zyklus 11 Tag 1	n	75	75	62	62
	Mittelwert	71,2	0,2	74,9	1,6
	StD	15,88	18,63	19,64	20,12
Zyklus 13 Tag 1	n	69	69	51	51
	Mittelwert	70,0	-1,7	74,3	1,5
	StD	19,97	23,07	22,23	20,80
Zyklus 15 Tag 1	n	59	59	45	45
	Mittelwert	73,2	1,0	76,7	3,7
	StD	17,44	20,12	19,99	19,91
Zyklus 17 Tag 1	n	47	47	42	42
	Mittelwert	72,9	0,5	75,4	2,0
	StD	20,15	21,94	20,07	15,92
Zyklus 19 Tag 1	n	48	48	36	36
	Mittelwert	71,7	-1,0	78,2	-0,5
	StD	18,65	21,72	17,28	13,94
Zyklus 22 Tag 1	n	40	40	34	34
	Mittelwert	76,5	1,9	78,9	0,7
	StD	17,59	22,68	20,64	19,50
Zyklus 25 Tag 1	n	35	35	25	25
	Mittelwert	72,1	-0,2	77,0	-0,7
	StD	20,51	19,85	16,19	12,48
Zyklus 28 Tag 1	n	26	26	21	21
	Mittelwert	71,5	0,6	77,4	-0,4
	StD	20,30	21,98	14,94	18,91
Zyklus 31 Tag 1	n	28	28	17	17
	Mittelwert	70,2	1,2	76,0	-1,5
	StD	20,47	25,43	14,70	15,66
Zyklus 34 Tag 1	n	22	22	9	9
	Mittelwert	74,6	0,8	72,2	-6,5
	StD	18,63	24,25	20,41	19,89
Zyklus 37 Tag 1	n	19	19	7	7
	Mittelwert	65,8	-6,6	88,1	0,0
	StD	22,55	30,38	12,60	12,73
Zyklus 40 Tag 1	n	17	17	7	7
	Mittelwert	72,5	-0,5	83,3	-7,1
	StD	20,15	18,28	17,35	16,96
Zyklus 43 Tag 1	n	15	15	5	5
	Mittelwert	65,6	-7,2	91,7	-1,7
	StD	22,24	17,50	8,34	6,97

* 3. Datenschnitt 23.04.2020; medianer Follow-up: 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm;
Werte ab dem Zyklus 46 nicht dargestellt, da weniger als 10 Patienten pro Studienarm
† Angaben basieren auf prädefinierten Zeitfenstern um den geplanten Tag herum.
Abkürzung: StD, Standardabweichung

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)	
		Absolut	Veränderung vs. Baseline	Absolut	Veränderung vs. Baseline
Baseline	n	161		167	
	Mittelwert	80,6		79,6	
	StD	19,33		20,02	
Zyklus 3 Tag 1	n	142	142	140	140
	Mittelwert	79,4	-3,3	79,0	-1,2
	StD	19,01	14,00	21,49	16,54
Zyklus 5 Tag 1	n	124	124	107	107
	Mittelwert	80,9	-2,0	81,2	-0,8
	StD	18,96	15,63	18,20	15,99
Zyklus 7 Tag 1	n	105	105	81	81
	Mittelwert	80,4	-2,5	80,8	-1,6
	StD	19,61	16,18	21,56	14,85
Zyklus 9 Tag 1	n	86	86	73	73
	Mittelwert	82,7	-0,3	81,6	-1,6
	StD	16,85	14,78	20,77	11,47
Zyklus 11 Tag 1	n	75	75	62	62
	Mittelwert	82,8	1,2	82,3	-2,0
	StD	15,66	13,92	21,22	15,95
Zyklus 13 Tag 1	n	69	69	51	51
	Mittelwert	80,2	-3,1	81,8	-2,0
	StD	18,18	18,10	20,75	17,40
Zyklus 15 Tag 1	n	59	59	45	45
	Mittelwert	82,7	-0,9	82,4	-1,8
	StD	14,86	14,46	18,97	14,73
Zyklus 17 Tag 1	n	47	47	42	42
	Mittelwert	81,3	-2,0	84,3	-1,4
	StD	16,19	13,33	16,65	10,77
Zyklus 19 Tag 1	n	48	48	36	36
	Mittelwert	81,4	-1,8	86,7	-1,1
	StD	18,45	12,43	15,04	12,29
Zyklus 22 Tag 1	n	40	40	34	34
	Mittelwert	82,7	-1,7	86,9	-0,4
	StD	19,32	14,54	16,20	14,21
Zyklus 25 Tag 1	n	35	35	25	25
	Mittelwert	81,7	-1,5	81,3	-5,9
	StD	19,76	15,35	25,24	20,67
Zyklus 28 Tag 1	n	26	26	21	21
	Mittelwert	79,0	-2,3	83,8	-4,1
	StD	19,11	14,96	16,68	19,72
Zyklus 31 Tag 1	n	28	28	17	17
	Mittelwert	79,8	0,0	85,5	-3,1
	StD	17,64	11,62	17,99	16,01
Zyklus 34 Tag 1	n	22	22	9	9
	Mittelwert	77,6	-4,8	83,7	-4,4
	StD	24,39	18,31	22,63	21,34
Zyklus 37 Tag 1	n	19	19	7	7
	Mittelwert	76,8	-4,9	97,1	3,8
	StD	22,26	22,97	5,24	9,31
Zyklus 40 Tag 1	n	17	10	7	3
	Mittelwert	78,0	-6,0	94,3	4,4
	StD	22,82	18,45	8,10	15,39
Zyklus 43 Tag 1	n	15	15	5	5
	Mittelwert	74,2	-5,8	97,3	4,0
	StD	21,80	13,30	5,96	11,15

* 3. Datenschnitt 23.04.2020; medianer Follow-up: 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm;
Werte ab dem Zyklus 46 nicht dargestellt, da weniger als 10 Patienten pro Studienarm
† Angaben basieren auf prädefinierten Zeitfenstern um den geplanten Tag herum.
Abkürzung: StD, Standardabweichung

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)	
		Absolut	Veränderung vs. Baseline	Absolut	Veränderung vs. Baseline
Baseline	n	161		167	
	Mittelwert	81,9		80,9	
	StD	27,16		26,65	
Zyklus 3 Tag 1	n	142	142	140	140
	Mittelwert	81,0	-4,0	81,3	-0,5
	StD	23,28	24,79	25,87	27,04
Zyklus 5 Tag 1	n	124	124	107	107
	Mittelwert	82,8	-2,6	82,9	-1,9
	StD	21,46	23,48	23,51	24,90
Zyklus 7 Tag 1	n	105	105	81	81
	Mittelwert	81,7	-2,2	85,8	1,6
	StD	24,73	23,80	23,59	24,80
Zyklus 9 Tag 1	n	86	86	73	73
	Mittelwert	84,1	0,0	84,9	0,0
	StD	21,83	23,85	19,87	22,22
Zyklus 11 Tag 1	n	75	75	62	62
	Mittelwert	84,0	1,6	84,9	-2,2
	StD	22,33	29,91	24,46	27,90
Zyklus 13 Tag 1	n	69	69	51	51
	Mittelwert	82,4	-2,9	85,9	1,3
	StD	24,06	28,58	24,12	27,46
Zyklus 15 Tag 1	n	59	59	45	45
	Mittelwert	83,9	-2,0	85,2	0,4
	StD	22,09	28,88	22,54	23,70
Zyklus 17 Tag 1	n	47	47	42	42
	Mittelwert	84,4	-2,8	87,7	-1,2
	StD	22,63	25,61	21,16	16,21
Zyklus 19 Tag 1	n	48	48	36	36
	Mittelwert	82,6	-3,5	92,1	0,0
	StD	23,05	27,92	15,68	14,36
Zyklus 22 Tag 1	n	40	40	34	34
	Mittelwert	83,7	-4,2	91,7	0,5
	StD	26,55	28,93	16,54	13,90
Zyklus 25 Tag 1	n	35	35	25	25
	Mittelwert	84,8	-4,3	86,7	-4,7
	StD	22,28	20,75	25,00	25,24
Zyklus 28 Tag 1	n	26	26	21	21
	Mittelwert	80,1	-9,0	88,1	-4,8
	StD	25,39	19,57	13,06	18,37
Zyklus 31 Tag 1	n	28	28	17	17
	Mittelwert	81,5	-3,6	91,2	-2,0
	StD	23,28	22,39	19,65	24,21
Zyklus 34 Tag 1	n	22	22	9	9
	Mittelwert	81,8	-7,6	88,9	-5,6
	StD	24,08	23,97	22,05	22,05
Zyklus 37 Tag 1	n	19	19	7	7
	Mittelwert	79,8	-5,3	100,0	4,8
	StD	23,29	25,49	0,00	12,60
Zyklus 40 Tag 1	n	17	17	7	7
	Mittelwert	79,4	-2,9	95,2	0,0
	StD	30,35	25,16	12,60	0,00
Zyklus 43 Tag 1	n	15	15	5	5
	Mittelwert	76,7	-3,3	100,0	6,7
	StD	27,31	19,11	0,00	14,91

* 3. Datenschnitt 23.04.2020; medianer Follow-up: 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm;
Werte ab dem Zyklus 46 nicht dargestellt, da weniger als 10 Patienten pro Studienarm
† Angaben basieren auf prädefinierten Zeitfenstern um den geplanten Tag herum.
Abkürzung: StD, Standardabweichung

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)	
		Absolut	Veränderung vs. Baseline	Absolut	Veränderung vs. Baseline
Baseline	n	161		167	
	Mittelwert	78,9		74,5	
	StD	19,54		20,77	
Zyklus 3 Tag 1	n	142	142	140	140
	Mittelwert	80,8	1,1	79,6	4,6
	StD	18,75	20,87	20,52	18,66
Zyklus 5 Tag 1	n	124	124	107	107
	Mittelwert	81,2	1,7	78,8	0,9
	StD	16,90	19,02	21,39	20,68
Zyklus 7 Tag 1	n	105	105	81	81
	Mittelwert	78,5	-0,6	82,8	5,4
	StD	20,44	23,18	17,60	17,84
Zyklus 9 Tag 1	n	86	86	73	73
	Mittelwert	84,0	4,5	79,9	2,2
	StD	18,75	19,83	19,39	17,51
Zyklus 11 Tag 1	n	75	75	62	62
	Mittelwert	82,2	2,9	80,8	2,6
	StD	17,72	21,68	19,53	17,24
Zyklus 13 Tag 1	n	69	69	51	51
	Mittelwert	79,1	-2,2	82,0	3,6
	StD	19,37	22,35	19,75	17,26
Zyklus 15 Tag 1	n	59	59	45	45
	Mittelwert	83,5	3,0	81,7	4,1
	StD	20,38	24,84	19,27	17,46
Zyklus 17 Tag 1	n	47	47	42	42
	Mittelwert	83,0	0,0	78,8	0,6
	StD	15,34	17,38	21,32	19,51
Zyklus 19 Tag 1	n	48	48	36	36
	Mittelwert	83,0	0,3	82,4	1,4
	StD	20,63	22,08	18,34	17,65
Zyklus 22 Tag 1	n	40	40	34	34
	Mittelwert	84,6	2,9	81,6	0,7
	StD	17,86	21,97	18,55	16,59
Zyklus 25 Tag 1	n	35	35	25	25
	Mittelwert	83,8	3,6	83,0	0,3
	StD	18,52	18,99	21,31	17,43
Zyklus 28 Tag 1	n	26	26	21	21
	Mittelwert	84,3	1,9	82,9	2,4
	StD	18,90	16,04	20,66	24,32
Zyklus 31 Tag 1	n	28	28	17	17
	Mittelwert	82,1	2,7	86,3	3,4
	StD	20,50	17,13	18,63	21,26
Zyklus 34 Tag 1	n	22	22	9	9
	Mittelwert	83,3	1,5	82,4	6,5
	StD	20,50	18,30	17,40	14,30
Zyklus 37 Tag 1	n	19	19	7	7
	Mittelwert	81,6	0,9	88,1	4,8
	StD	21,80	15,19	19,16	19,16
Zyklus 40 Tag 1	n	17	17	7	7
	Mittelwert	88,7	3,9	92,9	11,9
	StD	12,13	11,07	12,20	14,32
Zyklus 43 Tag 1	n	15	15	5	5
	Mittelwert	88,7	3,9	98,3	13,3
	StD	12,13	11,07	3,73	17,28

* 3. Datenschnitt 23.04.2020; medianer Follow-up: 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm;
Werte ab dem Zyklus 46 nicht dargestellt, da weniger als 10 Patienten pro Studienarm
† Angaben basieren auf prädefinierten Zeitfenstern um den geplanten Tag herum.
Abkürzung: StD, Standardabweichung

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)	
		Absolut	Veränderung vs. Baseline	Absolut	Veränderung vs. Baseline
Baseline	n	161		167	
	Mittelwert	89,8		88,1	
	StD	16,78		15,64	
Zyklus 3 Tag 1	n	142	142	140	140
	Mittelwert	87,2	-3,5	86,3	-1,8
	StD	16,45	16,82	19,41	17,85
Zyklus 5 Tag 1	n	124	124	107	107
	Mittelwert	89,1	-1,5	86,1	-3,9
	StD	15,03	14,88	17,80	17,96
Zyklus 7 Tag 1	n	105	105	81	81
	Mittelwert	87,1	-3,7	85,8	-3,9
	StD	17,02	20,15	18,65	15,87
Zyklus 9 Tag 1	n	86	86	73	73
	Mittelwert	87,6	-2,5	88,1	-0,7
	StD	17,19	16,07	17,45	15,33
Zyklus 11 Tag 1	n	75	75	62	62
	Mittelwert	89,8	-0,4	89,5	0,3
	StD	14,73	15,49	14,55	13,32
Zyklus 13 Tag 1	n	69	69	51	51
	Mittelwert	86,5	-3,4	86,6	-2,6
	StD	18,36	19,30	18,86	15,77
Zyklus 15 Tag 1	n	59	59	45	45
	Mittelwert	87,0	-3,4	87,0	-1,9
	StD	17,53	17,72	16,24	15,58
Zyklus 17 Tag 1	n	47	47	42	42
	Mittelwert	89,4	-2,8	87,7	-2,8
	StD	14,51	13,60	15,64	14,69
Zyklus 19 Tag 1	n	48	48	36	36
	Mittelwert	84,7	-5,9	87,0	-3,7
	StD	19,70	15,94	18,31	18,31
Zyklus 22 Tag 1	n	40	40	34	34
	Mittelwert	89,6	-5,4	88,7	-2,5
	StD	16,75	14,81	16,27	14,87
Zyklus 25 Tag 1	n	35	35	25	25
	Mittelwert	89,5	-3,8	86,0	-5,3
	StD	17,19	13,46	20,79	15,00
Zyklus 28 Tag 1	n	26	26	21	21
	Mittelwert	86,5	-5,8	87,3	-0,8
	StD	18,27	15,59	17,40	15,34
Zyklus 31 Tag 1	n	28	28	17	17
	Mittelwert	85,1	-4,8	87,3	-2,0
	StD	18,34	15,62	15,06	13,02
Zyklus 34 Tag 1	n	22	22	9	9
	Mittelwert	88,6	-5,3	77,8	-5,6
	StD	18,10	17,36	22,05	11,78
Zyklus 37 Tag 1	n	19	19	7	7
	Mittelwert	81,6	-10,5	95,2	0,0
	StD	21,44	12,68	8,13	9,62
Zyklus 40 Tag 1	n	17	17	7	7
	Mittelwert	87,3	-4,9	90,5	-2,4
	StD	15,06	11,43	13,11	11,50
Zyklus 43 Tag 1	n	15	15	5	5
	Mittelwert	82,2	-10,0	93,3	-6,7
	StD	18,33	15,17	14,91	14,91

* 3. Datenschnitt 23.04.2020; medianer Follow-up: 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm;
Werte ab dem Zyklus 46 nicht dargestellt, da weniger als 10 Patienten pro Studienarm
† Angaben basieren auf prädefinierten Zeitfenstern um den geplanten Tag herum.
Abkürzung: StD, Standardabweichung

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)	
		Absolut	Veränderung vs. Baseline	Absolut	Veränderung vs. Baseline
Baseline	n	161		167	
	Mittelwert	87,2		84,1	
	StD	20,60		23,20	
Zyklus 3 Tag 1	n	142	142	140	140
	Mittelwert	82,0	-7,3	88,2	2,7
	StD	24,80	20,48	22,31	21,68
Zyklus 5 Tag 1	n	124	124	107	107
	Mittelwert	85,3	-3,9	88,6	2,0
	StD	20,67	21,37	20,68	22,63
Zyklus 7 Tag 1	n	105	105	81	81
	Mittelwert	82,9	-5,7	91,6	5,1
	StD	25,68	21,91	17,30	16,38
Zyklus 9 Tag 1	n	86	86	73	73
	Mittelwert	87,4	-2,7	89,5	2,1
	StD	19,29	18,23	20,13	16,65
Zyklus 11 Tag 1	n	75	75	62	62
	Mittelwert	88,0	-0,4	90,1	1,9
	StD	19,48	17,54	19,43	22,20
Zyklus 13 Tag 1	n	69	69	51	51
	Mittelwert	86,7	-2,2	90,5	1,6
	StD	20,92	18,50	20,62	22,17
Zyklus 15 Tag 1	n	59	59	45	45
	Mittelwert	87,6	-2,8	90,4	3,0
	StD	21,35	18,61	19,30	17,15
Zyklus 17 Tag 1	n	47	47	42	42
	Mittelwert	86,9	-4,3	91,3	0,8
	StD	21,12	15,33	18,49	13,25
Zyklus 19 Tag 1	n	48	48	36	36
	Mittelwert	86,5	-4,2	96,3	1,4
	StD	23,48	18,35	12,67	11,53
Zyklus 22 Tag 1	n	40	40	34	34
	Mittelwert	87,1	-5,8	93,1	-0,5
	StD	23,41	19,08	15,95	13,91
Zyklus 25 Tag 1	n	35	35	25	25
	Mittelwert	88,1	-4,3	87,3	-7,3
	StD	18,77	12,36	25,13	22,09
Zyklus 28 Tag 1	n	26	26	21	21
	Mittelwert	86,5	-3,2	93,7	1,6
	StD	22,12	14,92	12,33	25,77
Zyklus 31 Tag 1	n	28	28	16	16
	Mittelwert	85,7	-4,2	95,8	0,0
	StD	24,31	18,50	12,91	18,26
Zyklus 34 Tag 1	n	22	22	9	9
	Mittelwert	85,6	-9,8	92,6	-3,7
	StD	20,12	15,13	14,70	20,03
Zyklus 37 Tag 1	n	19	19	7	7
	Mittelwert	86,8	-4,4	100,0	4,8
	StD	18,90	18,29	0,00	12,60
Zyklus 40 Tag 1	n	17	17	7	7
	Mittelwert	87,3	-3,9	97,6	2,4
	StD	21,67	16,17	6,30	6,30
Zyklus 43 Tag 1	n	15	15	5	5
	Mittelwert	85,6	-6,7	100,0	6,7
	StD	27,36	20,70	0,00	14,91

* 3. Datenschnitt 23.04.2020; medianer Follow-up: 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm;
Werte ab dem Zyklus 46 nicht dargestellt, da weniger als 10 Patienten pro Studienarm
† Angaben basieren auf prädefinierten Zeitfenstern um den geplanten Tag herum.
Abkürzung: StD, Standardabweichung

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)	Placebo + Fulvestrant (n=172)	Behandlungsdifferenz
Woche 8	n	142	140	
	LS-Mean	-2,464	-0,369	-2,108
	SEM	2,285	2,324	2,048
	95%-KI	(-7,0; 2,0)	(-4,9; 4,2)	(-6,1; 1,9)
Woche 16	n	124	107	
	LS-Mean	-1,796	-2,685	0,889
	SEM	2,349	2,455	2,223
	95%-KI	(-6,4; 2,8)	(-7,5; 2,1)	(-3,5; 5,3)
Woche 24	n	105	81	
	LS-Mean	-3,010	-0,337	-2,673
	SEM	2,415	2,587	2,423
	95%-KI	(-7,8; 1,7)	(-5,4; 4,7)	(-7,4; 2,1)
Woche 32	n	86	73	
	LS-Mean	-2,802	-0,891	-1,910
	SEM	2,519	2,646	2,560
	95%-KI	(-7,7; 2,1)	(-6,1; 4,3)	(-6,9; 3,1)
Woche 40	n	75	62	
	LS-Mean	-2,815	-1,854	-0,961
	SEM	2,581	2,739	2,708
	95%-KI	(-7,9; 2,3)	(-7,2; 3,5)	(-6,3; 4,4)
Woche 48	n	69	51	
	LS-Mean	-3,635	-1,460	-2,174
	SEM	2,621	2,853	2,861
	95%-KI	(-8,8; 1,5)	(-7,1; 4,1)	(-7,8; 3,4)
Woche 56	n	59	45	
	LS-Mean	-1,617	0,248	-1,866
	SEM	2,701	2,935	3,017
	95%-KI	(-6,9; 3,7)	(-5,5; 6,0)	(-7,8; 4,1)
Woche 64	n	47	42	
	LS-Mean	-1,937	-1,979	0,042
	SEM	2,823	2,984	3,186
	95%-KI	(-7,5; 3,6)	(-7,8; 3,9)	(-6,2; 6,3)
Woche 72	n	48	36	
	LS-Mean	-2,525	-1,526	-0,999
	SEM	2,823	3,098	3,282
	95%-KI	(-8,1; 3,0)	(-7,6; 4,6)	(-7,4; 5,4)
Woche 84	n	40	34	
	LS-Mean	-1,135	-1,495	0,359
	SEM	2,958	3,143	3,432
	95%-KI	(-6,9; 4,7)	(-7,7; 4,7)	(-6,4; 7,1)
Woche 96	n	35	25	
	LS-Mean	-3,869	-3,581	-0,288
	SEM	3,054	3,423	3,773
	95%-KI	(-9,9; 2,1)	(-10,3; 3,1)	(-7,7; 7,1)
Woche 108	n	26	21	
	LS-Mean	-2,158	-2,068	-0,089
	SEM	3,328	3,609	4,153
	95%-KI	(-8,7; 4,4)	(-9,1; 5,0)	(-8,2; 8,1)
Woche 120	n	28	17	
	LS-Mean	-2,918	-2,593	-0,335
	SEM	3,251	3,868	4,326
	95%-KI	(-9,3; 3,4)	(-10,2; 5,0)	(-8,8; 8,1)

* 3. Datenschnitt 23.04.2020; medianer Follow-up: 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm.
† Angaben basieren auf prädefinierten Zeitfenstern um den geplanten Tag herum. Es wurden nur Patientinnen mit Baseline-Score und mindestens einer nicht fehlenden Post-Baseline-Auswertung analysiert. Folgende Kovariate/Faktoren wurden in das LMEM eingeschlossen: Therapie, Zeitpunkt des Besuchs, Interaktion Behandlung/Besuch, Baseline-Score.
Abkürzungen: LMEM, Linear mixed effects model; LS-Mean, adjustierter Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate; SEM, Standardfehler des Mittelwertes

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)	Placebo + Fulvestrant (n=172)	Behandlungsdifferenz
Woche 8	n	142	140	
	LS-Mean	-2,883	-2,104	-0,778
	SEM	2,071	2,103	1,788
	95%-KI	[-7,0; 1,2]	[-6,2; 2,0]	[-4,3; 2,7]
Woche 16	n	124	107	
	LS-Mean	-2,468	-2,568	0,100
	SEM	2,114	2,192	1,912
	95%-KI	[-6,6; 1,7]	[-6,9; 1,7]	[-3,7; 3,9]
Woche 24	n	105	81	
	LS-Mean	-3,471	-4,279	0,808
	SEM	2,157	2,279	2,049
	95%-KI	[-7,7; 0,8]	[-8,8; 0,2]	[-3,2; 4,8]
Woche 32	n	86	73	
	LS-Mean	-2,009	-4,002	1,993
	SEM	2,223	2,318	2,142
	95%-KI	[-6,4; 2,4]	[-8,6; 0,6]	[-2,2; 6,2]
Woche 40	n	75	62	
	LS-Mean	-0,845	-4,666	3,821
	SEM	2,263	2,377	2,243
	95%-KI	[-5,3; 3,6]	[-9,3; 0,0]	[-0,6; 8,2]
Woche 48	n	69	51	
	LS-Mean	-4,010	-5,044	1,034
	SEM	2,288	2,452	2,347
	95%-KI	[-8,5; 0,5]	[-9,9; -0,2]	[-3,6; 5,6]
Woche 56	n	59	45	
	LS-Mean	-2,162	-3,772	1,611
	SEM	2,340	2,505	2,455
	95%-KI	[-6,8; 2,4]	[-8,7; 1,1]	[-3,2; 6,4]
Woche 64	n	47	42	
	LS-Mean	-3,178	-2,980	-0,198
	SEM	2,427	2,537	2,571
	95%-KI	[-7,9; 1,6]	[-8,0; 2,0]	[-5,2; 4,8]
Woche 72	n	48	36	
	LS-Mean	-2,720	-3,244	0,524
	SEM	2,420	2,613	2,639
	95%-KI	[-7,5; 2,0]	[-8,4; 1,9]	[-4,7; 5,7]
Woche 84	n	40	34	
	LS-Mean	-4,065	-2,905	-1,160
	SEM	2,507	2,643	2,742
	95%-KI	[-9,0; 0,9]	[-8,1; 2,3]	[-6,5; 4,2]
Woche 96	n	35	25	
	LS-Mean	-3,138	-8,455	5,317
	SEM	2,572	2,831	2,982
	95%-KI	[-8,2; 1,9]	[-14,0; -2,9]	[-0,5; 11,2]
Woche 108	n	26	21	
	LS-Mean	-3,807	-6,632	2,825
	SEM	2,755	2,957	3,252
	95%-KI	[-9,2; 1,6]	[-12,4; -0,8]	[-3,6; 9,2]
Woche 120	n	28	17	
	LS-Mean	-3,795	-2,897	-0,897
	SEM	2,703	3,134	3,376
	95%-KI	[-9,1; 1,5]	[-9,0; 3,3]	[-7,5; 5,7]

* 3. Datenschnitt 23.04.2020; medianer Follow-up: 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm.
† Angaben basieren auf prädefinierten Zeitfenstern um den geplanten Tag herum. Es wurden nur Patientinnen mit Baseline-Score und mindestens einer nicht fehlenden Post-Baseline-Auswertung analysiert. Folgende Kovariate/Faktoren wurden in das LMEM eingeschlossen: Therapie, Zeitpunkt des Besuchs, Interaktion Behandlung/Besuch, Baseline-Score.
Abkürzungen: LMEM, Linear mixed effects model; LS-Mean, adjustierter Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate; SEM, Standardfehler des Mittelwertes

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)	Placebo + Fulvestrant (n=172)	Behandlungsdifferenz
Woche 8	n	142	140	
	LS-Mean	-5,715	-4,613	-1,102
	SEM	2,956	2,999	2,573
	95%-KI	[-11,5; 0,1]	[-10,5; 1,3]	[-6,2; 4,0]
Woche 16	n	124	107	
	LS-Mean	-4,622	-6,849	2,227
	SEM	3,023	3,138	2,762
	95%-KI	[-10,6; 1,3]	[-13,0; -0,7]	[-3,2; 7,7]
Woche 24	n	105	81	
	LS-Mean	-5,707	-5,236	-0,471
	SEM	3,090	3,273	2,974
	95%-KI	[-11,8; 0,4]	[-11,7; 1,2]	[-6,3; 5,4]
Woche 32	n	86	73	
	LS-Mean	-4,354	-6,821	2,467
	SEM	3,193	3,334	3,118
	95%-KI	[-10,6; 1,9]	[-13,4; -0,3]	[-3,7; 8,6]
Woche 40	n	75	62	
	LS-Mean	-3,942	-7,779	3,837
	SEM	3,256	3,428	3,274
	95%-KI	[-10,3; 2,5]	[-14,5; -1,0]	[-2,6; 10,3]
Woche 48	n	69	51	
	LS-Mean	-5,928	-6,453	0,525
	SEM	3,296	3,544	3,435
	95%-KI	[-12,4; 0,5]	[-13,4; 0,5]	[-6,2; 7,3]
Woche 56	n	59	45	
	LS-Mean	-5,786	-7,362	1,576
	SEM	3,377	3,627	3,600
	95%-KI	[-12,4; 0,8]	[-14,5; -0,2]	[-5,5; 8,6]
Woche 64	n	47	42	
	LS-Mean	-5,197	-6,126	0,928
	SEM	3,513	3,677	3,778
	95%-KI	[-12,1; 1,7]	[-13,3; 1,1]	[-6,5; 8,3]
Woche 72	n	48	36	
	LS-Mean	-6,369	-5,388	-0,981
	SEM	3,501	3,795	3,882
	95%-KI	[-13,2; 0,5]	[-12,8; 2,1]	[-8,6; 6,6]
Woche 84	n	40	34	
	LS-Mean	-8,203	-5,384	-2,819
	SEM	3,637	3,842	4,041
	95%-KI	[-15,3; -1,1]	[-12,9; 2,2]	[-10,7; 5,1]
Woche 96	n	35	25	
	LS-Mean	-5,549	-10,19	4,637
	SEM	3,737	4,132	4,407
	95%-KI	[-12,9; 1,8]	[-18,3; -2,1]	[-4,0; 13,3]
Woche 108	n	26	21	
	LS-Mean	-7,390	-8,897	1,507
	SEM	4,020	4,327	4,819
	95%-KI	[-15,3; 0,5]	[-17,4; -0,4]	[-7,9; 11,0]
Woche 120	n	28	17	
	LS-Mean	-6,968	-5,820	-1,148
	SEM	3,940	4,600	5,007
	95%-KI	[-14,7; 0,8]	[-14,8; 3,2]	[-11,0; 8,7]

* 3. Datenschnitt 23.04.2020; medianer Follow-up: 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm.
† Angaben basieren auf prädefinierten Zeitfenstern um den geplanten Tag herum. Es wurden nur Patientinnen mit Baseline-Score und mindestens einer nicht fehlenden Post-Baseline-Auswertung analysiert. Folgende Kovariate/Faktoren wurden in das LMEM eingeschlossen: Therapie, Zeitpunkt des Besuchs, Interaktion Behandlung/Besuch, Baseline-Score.
Abkürzungen: LMEM, Linear mixed effects model; LS-Mean, adjustierter Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate; SEM, Standardfehler des Mittelwertes

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)	Placebo + Fulvestrant (n=172)	Behandlungsdifferenz
Woche 8	n	142	140	
	LS-Mean	-0,697	-0,163	-0,534
	SEM	2,373	2,417	2,084
	95%-KI	[-5,4; 4,0]	[-4,9; 4,6]	[-4,6; 3,6]
Woche 16	n	124	107	
	LS-Mean	-0,983	-3,130	2,147
	SEM	2,429	2,530	2,238
	95%-KI	[-5,8; 3,8]	[-8,1; 1,8]	[-2,2; 6,5]
Woche 24	n	105	81	
	LS-Mean	-3,889	0,102	-3,991
	SEM	2,486	2,644	2,416
	95%-KI	[-8,8; 1,0]	[-5,1; 5,3]	[-8,7; 0,8]
Woche 32	n	86	73	
	LS-Mean	0,851	-3,278	4,129
	SEM	2,574	2,696	2,538
	95%-KI	[-4,2; 5,9]	[-8,6; 2,0]	[-0,9; 9,1]
Woche 40	n	75	62	
	LS-Mean	-0,762	-2,676	1,914
	SEM	2,627	2,775	2,669
	95%-KI	[-5,9; 4,4]	[-8,1; 2,8]	[-3,3; 7,2]
Woche 48	n	69	51	
	LS-Mean	-4,514	-2,150	-2,365
	SEM	2,661	2,873	2,804
	95%-KI	[-9,7; 0,7]	[-7,8; 3,5]	[-7,9; 3,1]
Woche 56	n	59	45	
	LS-Mean	-0,274	-0,873	0,599
	SEM	2,730	2,944	2,943
	95%-KI	[-5,6; 5,1]	[-6,7; 4,9]	[-5,2; 6,4]
Woche 64	n	47	42	
	LS-Mean	-1,461	-3,648	2,187
	SEM	2,845	2,986	3,093
	95%-KI	[-7,0; 4,1]	[-9,5; 2,2]	[-3,9; 8,3]
Woche 72	n	48	36	
	LS-Mean	-1,800	-3,350	1,550
	SEM	2,835	3,085	3,179
	95%-KI	[-7,4; 3,8]	[-9,4; 2,7]	[-4,7; 7,8]
Woche 84	n	40	34	
	LS-Mean	-1,487	-4,029	2,542
	SEM	2,950	3,124	3,312
	95%-KI	[-7,3; 4,3]	[-10,2; 2,1]	[-4,0; 9,0]
Woche 96	n	35	25	
	LS-Mean	-0,743	-4,796	4,053
	SEM	3,035	3,369	3,618
	95%-KI	[-6,7; 5,2]	[-11,4; 1,8]	[-3,0; 11,2]
Woche 108	n	26	21	
	LS-Mean	2,647	-2,924	5,571
	SEM	3,274	3,533	3,963
	95%-KI	[-3,8; 9,1]	[-9,9; 4,0]	[-2,2; 13,3]
Woche 120	n	28	17	
	LS-Mean	-1,500	-0,766	-0,735
	SEM	3,207	3,762	4,119
	95%-KI	[-7,8; 4,8]	[-8,1; 6,6]	[-8,8; 7,3]

* 3. Datenschnitt 23.04.2020; medianer Follow-up: 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm.
† Angaben basieren auf prädefinierten Zeitfenstern um den geplanten Tag herum. Es wurden nur Patientinnen mit Baseline-Score und mindestens einer nicht fehlenden Post-Baseline-Auswertung analysiert. Folgende Kovariate/Faktoren wurden in das LMEM eingeschlossen: Therapie, Zeitpunkt des Besuchs, Interaktion Behandlung/Besuch, Baseline-Score.
Abkürzungen: LMEM, Linear mixed effects model; LS-Mean, adjustierter Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate; SEM, Standardfehler des Mittelwertes

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*

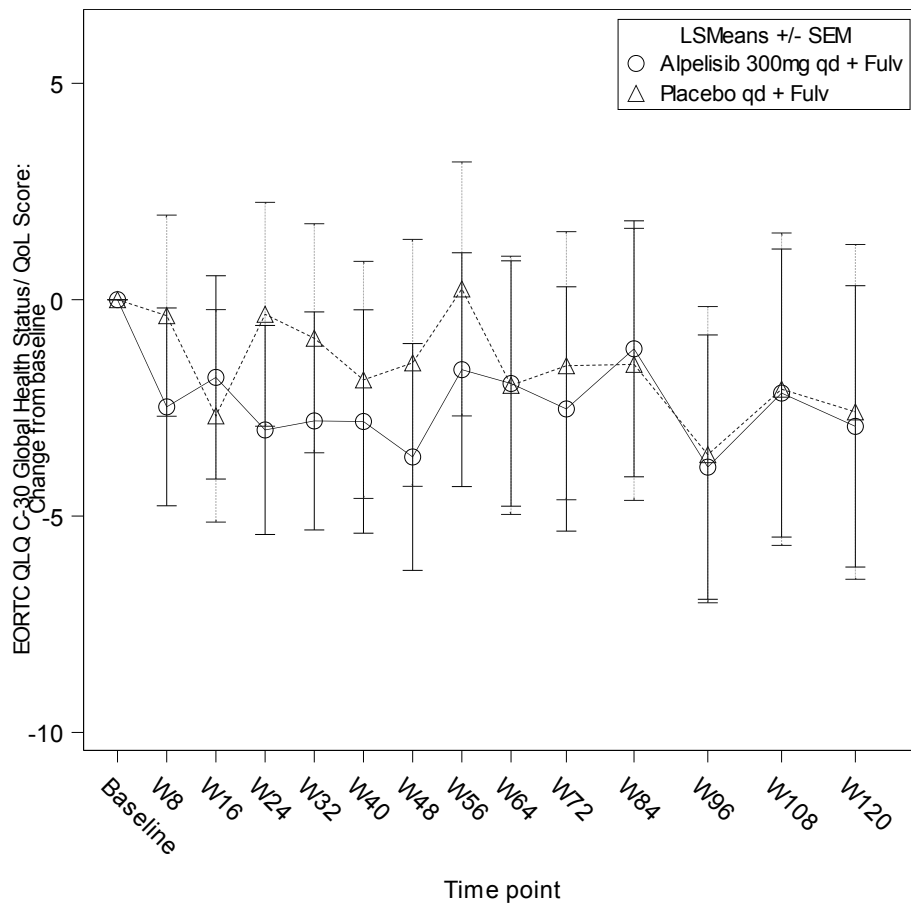
Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)	Placebo + Fulvestrant (n=172)	Behandlungsdifferenz
Woche 8	n	142	140	
	LS-Mean	-2,858	-2,273	-0,585
	SEM	2,097	2,125	1,839
	95%-KI	[-7,0; 1,3]	[-6,5; 1,9]	[-4,2; 3,0]
Woche 16	n	124	107	
	LS-Mean	-1,004	-4,760	3,757
	SEM	2,147	2,230	1,979
	95%-KI	[-5,2; 3,2]	[-9,1; -0,4]	[-0,1; 7,6]
Woche 24	n	105	81	
	LS-Mean	-3,306	-4,648	1,342
	SEM	2,198	2,333	2,139
	95%-KI	[-7,6; 1,0]	[-9,2; -0,1]	[-2,9; 5,5]
Woche 32	n	86	73	
	LS-Mean	-2,761	-2,316	-0,445
	SEM	2,277	2,379	2,247
	95%-KI	[-7,2; 1,7]	[-7,0; 2,4]	[-4,9; 4,0]
Woche 40	n	75	62	
	LS-Mean	-0,328	-1,657	1,329
	SEM	2,325	2,451	2,365
	95%-KI	[-4,9; 4,2]	[-6,5; 3,2]	[-3,3; 6,0]
Woche 48	n	69	51	
	LS-Mean	-3,809	-4,773	0,964
	SEM	2,355	2,539	2,485
	95%-KI	[-8,4; 0,8]	[-9,8; 0,2]	[-3,9; 5,8]
Woche 56	n	59	45	
	LS-Mean	-3,515	-4,689	1,174
	SEM	2,417	2,602	2,610
	95%-KI	[-8,3; 1,2]	[-9,8; 0,4]	[-3,9; 6,3]
Woche 64	n	47	42	
	LS-Mean	-1,712	-4,120	2,408
	SEM	2,520	2,640	2,744
	95%-KI	[-6,7; 3,2]	[-9,3; 1,1]	[-3,0; 7,8]
Woche 72	n	48	36	
	LS-Mean	-4,228	-6,018	1,790
	SEM	2,511	2,730	2,821
	95%-KI	[-9,2; 0,7]	[-11,4; -0,7]	[-3,7; 7,3]
Woche 84	n	40	34	
	LS-Mean	-3,054	-4,745	1,691
	SEM	2,615	2,765	2,941
	95%-KI	[-8,2; 2,1]	[-10,2; 0,7]	[-4,1; 7,5]
Woche 96	n	35	25	
	LS-Mean	-1,447	-7,197	5,750
	SEM	2,690	2,984	3,214
	95%-KI	[-6,7; 3,8]	[-13,1; -1,3]	[-0,6; 12,1]
Woche 108	n	26	21	
	LS-Mean	-2,617	-5,883	3,266
	SEM	2,904	3,131	3,522
	95%-KI	[-8,3; 3,1]	[-12,0; 0,3]	[-3,6; 10,2]
Woche 120	n	28	17	
	LS-Mean	-2,557	-5,900	3,343
	SEM	2,844	3,336	3,662
	95%-KI	[-8,1; 3,0]	[-12,4; 0,6]	[-3,8; 10,5]

* 3. Datenschnitt 23.04.2020; medianer Follow-up: 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm
† Angaben basieren auf prädefinierten Zeitfenstern um den geplanten Tag herum. Es wurden nur Patientinnen mit Baseline-Score und mindestens einer nicht fehlenden Post-Baseline-Auswertung analysiert. Folgende Kovariate/Faktoren wurden in das LMEM eingeschlossen: Therapie, Zeitpunkt des Besuchs, Interaktion Behandlung/Besuch, Baseline-Score.
Abkürzungen: LMEM, Linear mixed effects model; LS-Mean, adjustierter Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate; SEM, Standardfehler des Mittelwertes

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)	Placebo + Fulvestrant (n=172)	Behandlungsdifferenz
Woche 8	n	142	140	
	LS-Mean	-6,202	1,467	-7,670
	SEM	2,556	2,597	2,252
	95%-KI	[-11,2; -1,2]	[-3,6; 6,6]	[-12,1; -3,2]
Woche 16	n	124	107	
	LS-Mean	-3,869	-0,060	-3,809
	SEM	2,618	2,729	2,429
	95%-KI	[-9,0; 1,3]	[-5,4; 5,3]	[-8,6; 1,0]
Woche 24	n	105	81	
	LS-Mean	-6,632	0,829	-7,461
	SEM	2,683	2,858	2,630
	95%-KI	[-11,9; -1,4]	[-4,8; 6,4]	[-12,6; -2,3]
Woche 32	n	86	73	
	LS-Mean	-4,036	-1,879	-2,157
	SEM	2,783	2,916	2,766
	95%-KI	[-9,5; 1,4]	[-7,6; 3,8]	[-7,6; 3,3]
Woche 40	n	75	62	
	LS-Mean	-2,919	-1,908	-1,011
	SEM	2,844	3,006	2,913
	95%-KI	[-8,5; 2,7]	[-7,8; 4,0]	[-6,7; 4,7]
Woche 48	n	69	51	
	LS-Mean	-4,432	-1,680	-2,753
	SEM	2,882	3,117	3,065
	95%-KI	[-10,1; 1,2]	[-7,8; 4,4]	[-8,8; 3,3]
Woche 56	n	59	45	
	LS-Mean	-4,286	-0,834	-3,451
	SEM	2,960	3,197	3,222
	95%-KI	[-10,1; 1,5]	[-7,1; 5,4]	[-9,8; 2,9]
Woche 64	n	47	42	
	LS-Mean	-5,085	-1,206	-3,880
	SEM	3,091	3,245	3,390
	95%-KI	[-11,2; 1,0]	[-7,6; 5,2]	[-10,5; 2,8]
Woche 72	n	48	36	
	LS-Mean	-5,145	0,756	-5,902
	SEM	3,080	3,357	3,487
	95%-KI	[-11,2; 0,9]	[-5,8; 7,3]	[-12,7; 0,9]
Woche 84	n	40	34	
	LS-Mean	-8,483	-2,261	-6,222
	SEM	3,210	3,402	3,637
	95%-KI	[-14,8; -2,2]	[-8,9; 4,4]	[-13,4; 0,9]
Woche 96	n	35	25	
	LS-Mean	-5,020	-7,982	2,962
	SEM	3,306	3,678	3,980
	95%-KI	[-11,5; 1,5]	[-15,2; -0,8]	[-4,8; 10,8]
Woche 108	n	26	21	
	LS-Mean	-4,894	-2,065	-2,829
	SEM	3,576	3,863	4,365
	95%-KI	[-11,9; 2,1]	[-9,6; 5,5]	[-11,4; 5,7]
Woche 120	n	28	17	
	LS-Mean	-5,544	-0,080	-5,464
	SEM	3,500	4,121	4,540
	95%-KI	[-12,4; 1,3]	[-8,2; 8,0]	[-14,4; 3,4]

* 3. Datenschnitt 23.04.2020; medianer Follow-up: 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm.
† Angaben basieren auf prädefinierten Zeitfenstern um den geplanten Tag herum. Es wurden nur Patientinnen mit Baseline-Score und mindestens einer nicht fehlenden Post-Baseline-Auswertung analysiert. Folgende Kovariate/Faktoren wurden in das LMEM eingeschlossen: Therapie, Zeitpunkt des Besuchs, Interaktion Behandlung/Besuch, Baseline-Score.
Abkürzungen: LMEM, Linear mixed effects model; LS-Mean, adjustierter Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate; SEM, Standardfehler des Mittelwertes



Alpelisib 300mg qd + Fulv	161	142	124	105	86	75	69	59	47	48	40	35	26	28
Placebo qd + Fulv	167	140	107	81	73	62	51	45	42	36	34	25	21	17

Abbildung 4-268: Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität – Veränderungen gegenüber Baseline im Verlauf“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

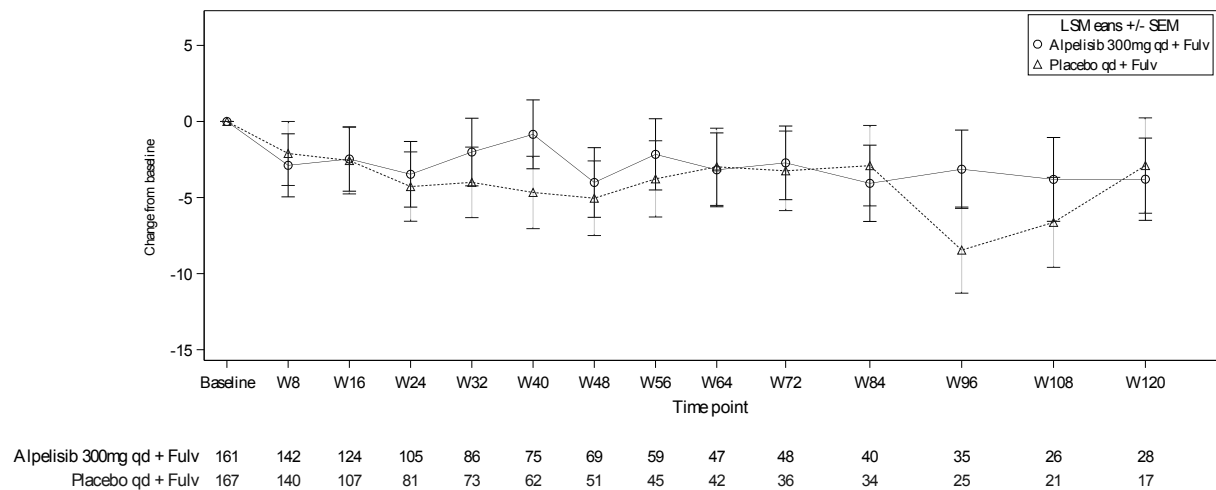


Abbildung 4-269: Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

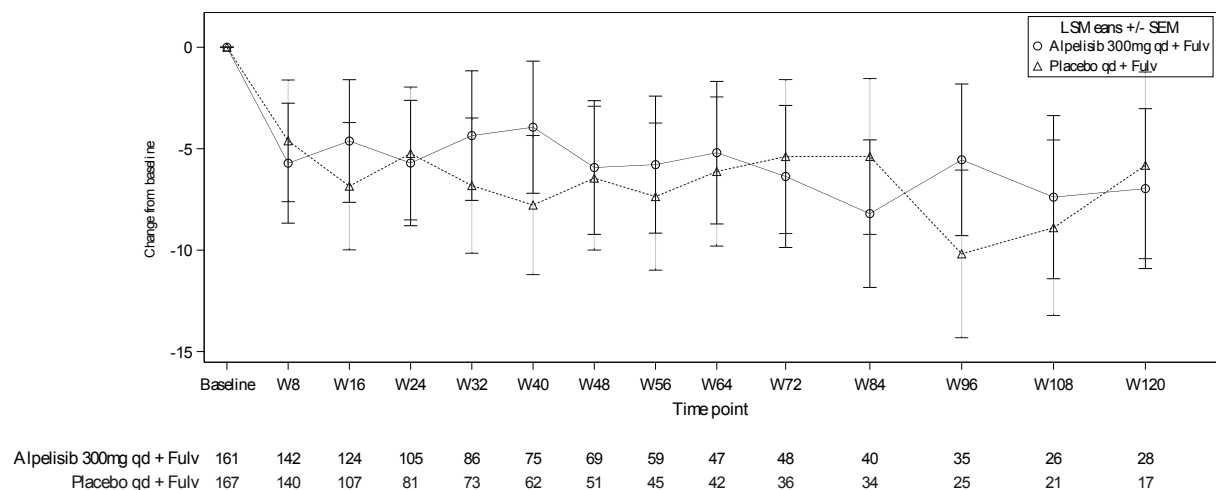


Abbildung 4-270: Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

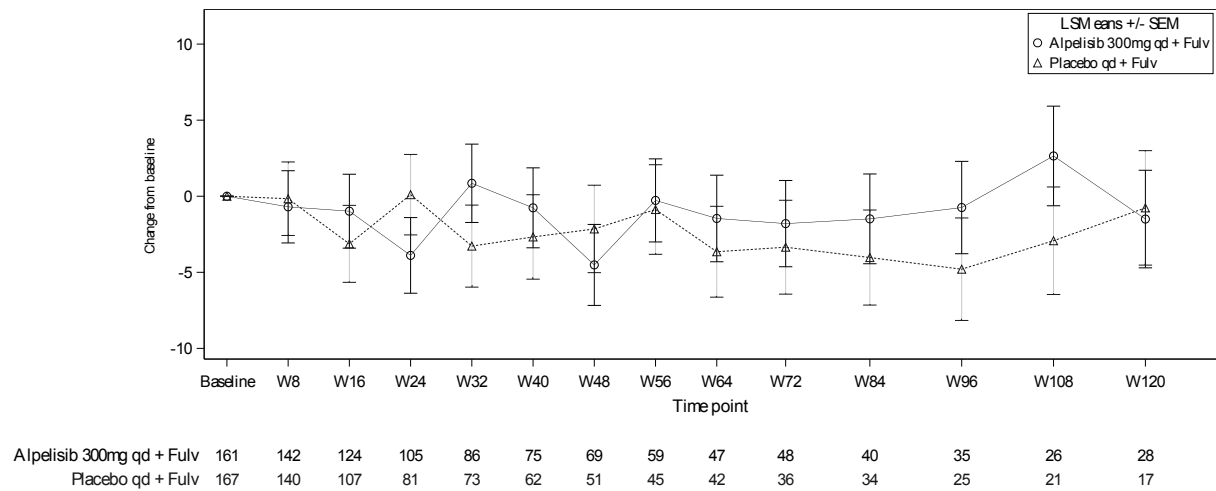


Abbildung 4-271: Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

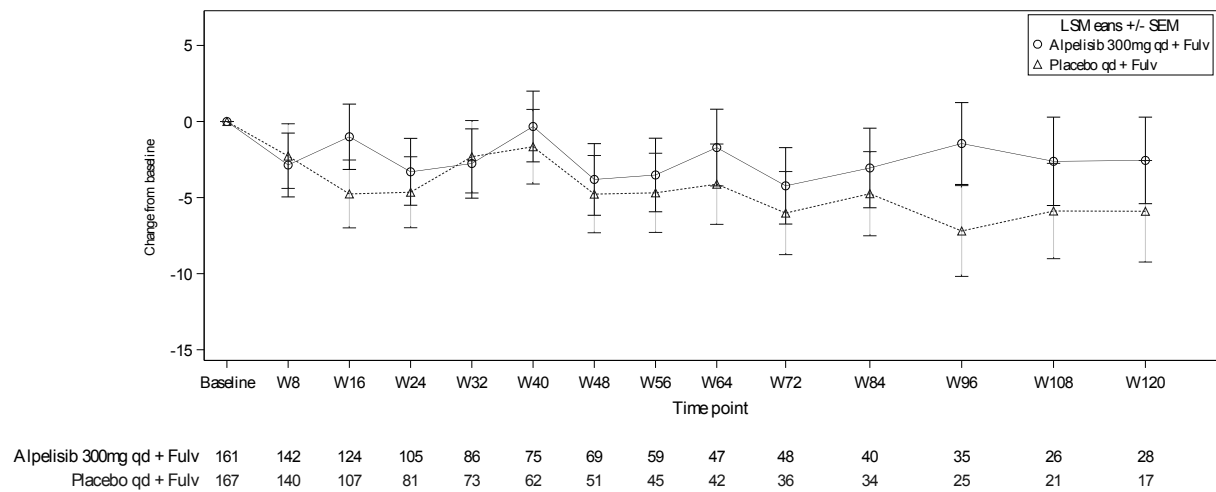
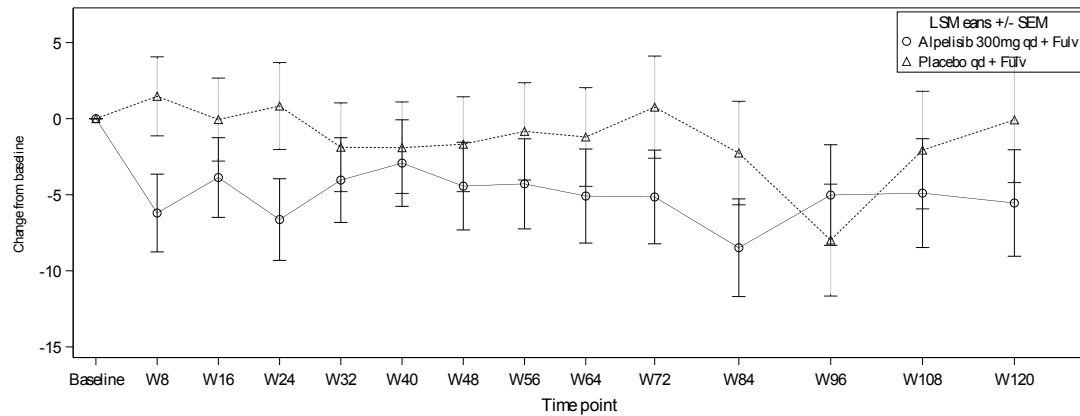


Abbildung 4-272: Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Kognitive Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)



Alpelisib 300mg qd + Fulv	161	142	124	105	86	75	69	59	47	48	40	35	26	28
Placebo qd + Fulv	167	140	107	81	73	62	51	45	42	36	34	25	21	17

Abbildung 4-273: Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Soziale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

4.7.5.7 Verträglichkeit – 3. Datenschnitt

Nachfolgend werden die Ergebnisse des 3. Datenschnitts vom 23.04.2020 nach einem medianen Follow-up von 8,9 Monaten im Alpelisib + Fulvestrant-Arm bzw. 6,5 Monaten im Placebo + Fulvestrant-Arm bzgl. der Verträglichkeit dargestellt.

Im Alpelisib + Fulvestrant-Arm erhielten die Patientinnen Alpelisib für durchschnittlich 10,8 Monate (SD 12,87; Median: 5,5 Monate; Bereich 0 bis 51,4 Monate) und Fulvestrant für durchschnittlich 14,0 Monate (SD 13,45; Median: 8,3 Monate; Bereich 0,4 bis 51,4 Monate).

Im Placebo + Fulvestrant-Arm erhielten die Patientinnen Placebo für durchschnittlich 9,7 Monate (SD 10,47; Median: 4,6 Monate; Bereich 0 bis 52,5 Monate) und Fulvestrant für durchschnittlich 10,4 Monate (SD 11,13; Median: 5,5 Monate; Bereich 0,5 bis 52,5 Monate).

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads (3. Datenschnitt 23. April 2020)

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Unerwünschte Ereignisse		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	168/169 (99,4)	155/171 (90,6)
- maximal CTCAE-Grad 1	4 (2,4)	42 (24,6)
- maximal CTCAE-Grad 2	25 (14,8)	54 (31,6)
- maximal CTCAE-Grad 3	117 (69,2)	46 (26,9)
- maximal CTCAE-Grad 4	22 (13,0)	13 (7,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	0,2 [0,2; 0,3]	0,5 [0,4; 0,5]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	2,56 [2,01; 3,26]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	56/56 (100)	54/57 (94,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	0,1 [0,1; 0,3]	0,5 [0,2; 0,5]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	2,51 [1,61; 3,90]	
p-Wert [‡]	<0,001	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	136/169 (80,5)	59/171 (34,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	0,9 [0,6; 1,1]	n.e. [18,6; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	3,97 [2,92; 5,41]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	49/56 [87,5]	24/57 [42,1]
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	0,9 [0,5; 1,1]	n.e. [4,0; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	3,54 [2,13; 5,87]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	67/169 (39,6)	34/171 (19,9)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	27,3 [17,0; 40,0]	n.e. [21,9; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	2,01 [1,33; 3,04]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	25/56 (44,6)	11/57 (19,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	27,3 [7,0; 40,0]	n.e. [18,6; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	2,12 [1,02; 4,43]	
p-Wert [‡]	0,041	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch* führten		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	46/169 (27,2)	10/171 (5,8)
Abbruch Alpelisib/Placebo	45/169 (26,6)	10/171 (5,8)
Abbruch Fulvestrant	6/169 (3,6)	3/171 (1,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [40,7; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	4,94 [2,49; 9,80]	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	14/56 (25,0)	4/57 (7,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	40,7 [14,6; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	3,70 [1,20;11,39]	
p-Wert [‡]	0,015	
<p>* Therapieabbruch definiert als Beendigung der Therapie mit Alpelisib bzw. Placebo und/oder Fulvestrant, d. h. eine Beendigung der Fulvestrant-Behandlung unter Fortführung der Alpelisib- bzw. Placebo-Behandlung war im Rahmen der Studie ebenso gestattet wie die Beendigung der Alpelisib- bzw. Placebo-Behandlung unter Fortführung der Fulvestrant-Behandlung.</p> <p>† Hazard-Ratio basierend auf Wald-Test aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).</p> <p>‡ p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).</p> <p>Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht</p>		

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse (SOC) (3. Datenschnitt 23. April 2020)

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	27/169 (16,0)	20/171 (11,7)
- maximal CTCAE-Grad 1	13 (7,7)	6 (3,5)
- maximal CTCAE-Grad 2	2 (1,2)	6 (3,5)
- maximal CTCAE-Grad 3	10 (5,9)	6 (3,5)
- maximal CTCAE-Grad 4	1 (0,6)	2 (1,2)
- CTCAE-Grad fehlend	1 (0,6)	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [38,6; n.e.]	n.e. [27,4; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,06 [0,59; 1,91]	
p-Wert [‡]	0,849	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	75/169 (44,4)	48/171 (28,1)
- maximal CTCAE-Grad 1	42 (24,9)	32 (18,7)
- maximal CTCAE-Grad 2	28 (16,6)	13 (7,6)
- maximal CTCAE-Grad 3	5 (3,0)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	1 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	12,9 [7,4; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,57 [1,09; 2,25]	
p-Wert [‡]	0,015	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	29/56 (51,8)	17/57 (29,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	7,1 [5,0; n.e.]	n.e. [8,4; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	1,81 [0,98; 3,36]	
p-Wert [‡]	0,056	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Psychiatrische Störungen		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	35/169 (20,7)	18/171 (10,5)
- maximal CTCAE-Grad 1	23 (13,6)	13 (7,6)
- maximal CTCAE-Grad 2	12 (7,1)	3 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	1 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [30,8; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		1,80 [1,01; 3,20]
p-Wert [‡]		0,042
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	12/56 (21,4)	6/57 (10,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]		1,92 [0,72; 5,15]
p-Wert [‡]		0,186
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	21/169 (12,4)	10/171 (5,8)
- maximal CTCAE-Grad 1	10 (5,9)	7 (4,1)
- maximal CTCAE-Grad 2	8 (4,7)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 3	3 (1,8)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		1,96 [0,92; 4,18]
p-Wert [‡]		0,076
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	53/169 (31,4)	52/171 (30,4)
- maximal CTCAE-Grad 1	35 (20,7)	26 (15,2)
- maximal CTCAE-Grad 2	10 (5,9)	17 (9,9)
- maximal CTCAE-Grad 3	7 (4,1)	9 (5,3)
- maximal CTCAE-Grad 4	1 (0,6)	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	27,6 [16,6; n.e.]	n.e. [17,5; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,93 [0,63; 1,37]	
p-Wert [‡]	0,726	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen des reproduktiven Systems oder der Brust		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	17/169 (10,1)	9/171 (5,3)
- maximal CTCAE-Grad 1	13 (7,7)	5 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 2	4 (2,4)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,62 [0,71; 3,66]	
p-Wert [‡]	0,244	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	125/169 (74,0)	35/171 (20,5)
- maximal CTCAE-Grad 1	49 (29,0)	30 (17,5)
- maximal CTCAE-Grad 2	31 (18,3)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 3	45 (26,6)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	0,5 [0,5; 1,0]	n.e. [27,5; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	5,99 [4,10; 8,74]	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	41/56 (73,2)	9/57 (15,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	1,0 [0,5; 2,4]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	7,36 [3,54; 15,31]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gefäßerkrankungen		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	37/169 (21,9)	30/171 (17,5)
- maximal CTCAE-Grad 1	15 (8,9)	19 (11,1)
- maximal CTCAE-Grad 2	10 (5,9)	8 (4,7)
- maximal CTCAE-Grad 3	12 (7,1)	3 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [27,4; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,11 [0,68; 1,81]	
p-Wert [‡]	0,669	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Kardiale Erkrankungen		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	15/169 (8,9)	20/171 (11,7)
- maximal CTCAE-Grad 1	9 (5,3)	13 (7,6)
- maximal CTCAE-Grad 2	4 (2,4)	3 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 3	1 (0,6)	3 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 4	1 (0,6)	1 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,63 [0,32; 1,23]	
p-Wert [‡]	0,171	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Augenerkrankungen		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	30/169 (17,8)	14/171 (8,2)
- maximal CTCAE-Grad 1	25 (14,8)	8 (4,7)
- maximal CTCAE-Grad 2	4 (2,4)	5 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 3	1 (0,6)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		2,09 [1,10; 3,95]
p-Wert [‡]		0,021
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	11/56 (19,6)	8/57 (14,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [20,3; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]		1,18 [0,46; 3,03]
p-Wert [‡]		0,729
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Ohren- und Labyrinth-Erkrankungen		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	10/169 (5,9)	5/171 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 1	8 (4,7)	5 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 2	2 (1,2)	0
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [40,2; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		1,60 [0,54; 4,77]
p-Wert [‡]		0,391
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gastrointestinale Erkrankungen		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	147/169 (87,0)	85/171 (49,7)
- maximal CTCAE-Grad 1	51 (30,2)	49 (28,7)
- maximal CTCAE-Grad 2	70 (41,4)	29 (17,0)
- maximal CTCAE-Grad 3	26 (15,4)	7 (4,1)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	0,4 [0,3; 0,5]	8,3 [4,6; 20,2]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	3,05 [2,32; 4,02]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	46/56 (82,1)	29/57 (50,9)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	0,5 [0,3; 1,4]	8,0 [1,1; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	2,08 [1,28; 3,36]	
p-Wert [‡]	0,002	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	111/169 (65,7)	82/171 (48,0)
- maximal CTCAE-Grad 1	44 (26,0)	61 (35,7)
- maximal CTCAE-Grad 2	53 (31,4)	20 (11,7)
- maximal CTCAE-Grad 3	12 (7,1)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 4	2 (1,2)	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	1,6 [0,8; 3,2]	14,4 [5,3; 21,8]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,73 [1,30; 2,31]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	31/56 (55,4)	30/57 (52,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	3,8 [0,8; n.e.]	9,4 [1,0; 18,4]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	1,14 [0,67; 1,92]	
p-Wert [‡]	0,626	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen des Immunsystems		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	10/169 (5,9)	2/171 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 1	5 (3,0)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 2	4 (2,4)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	1 (0,6)	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [38,7; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	4,38 [0,96; 20,10]	
p-Wert [‡]	0,038	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	1/56 (1,8)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	n.i.	
p-Wert [‡]	0,266	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	80/169 (47,3)	57/171 (33,3)
- maximal CTCAE-Grad 1	30 (17,8)	27 (15,8)
- maximal CTCAE-Grad 2	38 (22,5)	20 (11,7)
- maximal CTCAE-Grad 3	12 (7,1)	8 (4,7)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	2 (1,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	11,2 [8,6; 15,2]	12,4 [10,4; 24,6]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,33 [0,94; 1,88]	
p-Wert [‡]	0,104	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Verletzungen, Vergiftungen und Komplikationen bei Eingriffen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	19/169 (11,2)	14/171 (8,2)
- maximal CTCAE-Grad 1	7 (4,1)	5 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 2	8 (4,7)	5 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 3	4 (2,4)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [42,7; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,10 [0,55; 2,20]	
p-Wert [‡]	0,792	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Untersuchungen		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	93/169 (55,0)	44/171 (25,7)
- maximal CTCAE-Grad 1	21 (12,4)	8 (4,7)
- maximal CTCAE-Grad 2	33 (19,5)	8 (4,7)
- maximal CTCAE-Grad 3	34 (20,1)	23 (13,5)
- maximal CTCAE-Grad 4	5 (3,0)	5 (2,9)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	6,5 [4,1; 12,0]	36,8 [21,4; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	2,53 [1,76; 3,62]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	34/56 (60,7)	15/57 (26,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	4,4 [1,4; 9,2]	n.e. [21,4; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	3,21 [1,70; 6,04]	
p-Wert [‡]	<0,001	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	137/169 (81,1)	46/171 (26,9)
- maximal CTCAE-Grad 1	24 (14,2)	21 (12,3)
- maximal CTCAE-Grad 2	37 (21,9)	12 (7,0)
- maximal CTCAE-Grad 3	63 (37,3)	10 (5,8)
- maximal CTCAE-Grad 4	13 (7,7)	3 (1,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	0,5 [0,3; 0,8]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	5,47 [3,89; 7,70]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	46/56 (82,1)	19/57 (33,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	0,3 [0,3; 0,9]	n.e. [6,4; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	4,61 [2,63; 8,08]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	92/169 (54,4)	77/171 (45,0)
- maximal CTCAE-Grad 1	42 (24,9)	41 (24,0)
- maximal CTCAE-Grad 2	36 (21,3)	32 (18,7)
- maximal CTCAE-Grad 3	14 (8,3)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	11,6 [6,8; 15,4]	10,2 [5,7; 21,0]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,09 [0,80; 1,48]	
p-Wert [‡]	0,576	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
<p>† Hazard-Ratio basierend auf Wald-Test aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).</p> <p>‡ p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).</p> <p>Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI, Konfidenzintervall; n.d., nicht durchgeführt; n.e., nicht erreicht; n.i., nicht sinnvoll interpretierbar; SOC, System Organ Class</p>		

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) (SOC) (3. Datenschnitt 23. April 2020)

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	11/169 (6,5)	8/171 (4,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,00 [0,39; 2,56]	
p-Wert [‡]	0,995	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	8/169 (4,7)	9/171 (5,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,66 [0,25; 1,77]	
p-Wert [‡]	0,408	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	45/169 (26,6)	1/171 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	52,05 [7,18; 377,42]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	9/56 (16,1)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	n.i.	
p-Wert [‡]	0,002	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gefäßerkrankungen		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	12/169 (7,1)	3/171 (1,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	3,55 [1,00; 12,66]	
p-Wert [‡]	0,037	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	3/56 (5,4)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	n.i.	
p-Wert [‡]	0,076	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gastrointestinale Erkrankungen		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	26/169 (15,4)	7/171 (4,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	3,63 [1,57; 8,37]	
p-Wert [‡]	0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	9/56 (16,1)	3/57 (5,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	2,58 [0,68; 9,90]	
p-Wert [‡]	0,151	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	14/169 (8,3)	1/171 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	13,67 [1,80; 104,00]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	3/56 (5,4)	1/57 (1,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	2,74 [0,28; 26,78]	
p-Wert [‡]	0,368	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	12/169 (7,1)	10/171 (5,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [46,2; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,98 [0,42; 2,30]	
p-Wert [‡]	0,963	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Untersuchungen		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	39/169 (23,1)	28/171 (16,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [27,6; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,35 [0,83; 2,19]	
p-Wert [‡]	0,232	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	76/169 (45,0)	13/171 (7,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	27,6 [7,1; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	7,42 [4,12; 13,38]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	28/56 (50,0)	6/57 (10,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	7,1 [0,9; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	6,62 [2,71; 16,17]	
p-Wert [‡]	<0,001	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	14/169 (8,3)	4/171 (2,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	3,00 [0,98; 9,17]	
p-Wert [‡]	0,043	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	4/56 (7,1)	3/57 (5,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [39,5; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,63 [0,12; 3,32]	
p-Wert [‡]	0,580	
[†] Hazard-Ratio basierend auf Wald-Test aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein). [‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein). Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht; n.i., nicht sinnvoll interpretierbar; SOC, System Organ Class		

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC) (3. Datenschnitt 23. April 2020)

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	7/169 (4,1)	9/171 (5,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,57 [0,20; 1,57]	
p-Wert [‡]	0,270	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	11/169 (6,5)	0/171 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	n.i.	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	4/56 (7,1)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	n.i.	
p-Wert [‡]	0,063	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gastrointestinale Erkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	13/169 (7,7)	6/171 (3,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,87 [0,71; 4,97]	
p-Wert [‡]	0,200	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	8/169 (4,7)	11/171 (6,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,56 [0,22; 1,43]	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
p-Wert [‡]	0,219	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	23/169 (13,6)	3/171 (1,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	8,27 [2,48; 27,54]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	8/56 (14,3)	2/57 (3,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	5,10 [1,07; 24,26]	
p-Wert [‡]	0,023	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	10/169 (5,9)	1/171 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [39,5; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	8,42 [1,08; 65,97]	
p-Wert [‡]	0,015	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	1/56 (1,8)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [39,5; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	n.i.	
p-Wert [‡]	Nicht signifikant	
[†] Hazard-Ratio basierend auf Wald-Test aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein). [‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein). Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht; n.i., nicht sinnvoll interpretierbar; SOC, System Organ Class		

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse (PT) (3. Datenschnitt 23. April 2020)

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Bauchschmerzen		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	20/169 (11,8)	12/171 (7,0)
- maximal CTCAE-Grad 1	13 (7,7)	6 (3,5)
- maximal CTCAE-Grad 2	4 (2,4)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 3	3 (1,8)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,48 [0,72; 3,04]	
p-Wert [‡]	0,282	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Oberbauchschmerzen		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	11/169 (6,5)	6/171 (3,5)
- maximal CTCAE-Grad 1	10 (5,9)	5 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 2	1 (0,6)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,59 [0,58; 4,37]	
p-Wert [‡]	0,360	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Alanin-Aminotransferase erhöht		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	17/169 (10,1)	10/171 (5,8)
- maximal CTCAE-Grad 1	7 (4,1)	6 (3,5)
- maximal CTCAE-Grad 2	2 (1,2)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 3	7 (4,1)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 4	1 (0,6)	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,57 [0,72; 3,45]	
p-Wert [‡]	0,253	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Alopezie		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	36/169 (21,3)	5/171 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 1	28 (16,6)	5 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 2	8 (4,7)	0
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	7,06 [2,77; 18,00]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	10/56 (17,9)	1/57 (1,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	8,68 [1,11; 68,14]	
p-Wert [‡]	0,013	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Amylase erhöht		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	6/169 (3,6)	12/171 (7,0)
- maximal CTCAE-Grad 1	2 (1,2)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 2	1 (0,6)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 3	2 (1,2)	6 (3,5)
- maximal CTCAE-Grad 4	1 (0,6)	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,38 [0,14; 1,01]	
p-Wert [‡]	0,045	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	1/56 (1,8)	5/57 (8,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,17 [0,02; 1,45]	
p-Wert [‡]	0,067	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Anämie		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	20/169 (11,8)	10/171 (5,8)
- maximal CTCAE-Grad 1	11 (6,5)	3 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 2	2 (1,2)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 3	6 (3,6)	3 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
- Angabe fehlend	1 (0,6)	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [40,1; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,66 [0,77; 3,58]	
p-Wert [‡]	0,192	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Ängstlichkeit		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	11/169 (6,5)	5/171 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 1	9 (5,3)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 2	2 (1,2)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,74 [0,59; 5,17]	
p-Wert [‡]	0,310	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Aphthöse Ulzeration		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	10/169 (5,9)	1/171 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 1	5 (3,0)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 2	5 (3,0)	0
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	9,52 [1,22; 74,41]	
p-Wert [‡]	0,009	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	2/56 (3,6)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	n.i.	
p-Wert [‡]	0,157	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gelenkschmerzen		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	25/169 (14,8)	30/171 (17,5)
- maximal CTCAE-Grad 1	18 (10,7)	19 (11,1)
- maximal CTCAE-Grad 2	6 (3,6)	10 (5,8)
- maximal CTCAE-Grad 3	1 (0,6)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [22,3; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,67 [0,39; 1,16]	
p-Wert [‡]	0,151	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Aspartat-Aminotransferase erhöht		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	19/169 (11,2)	8/171 (4,7)
- maximal CTCAE-Grad 1	9 (5,3)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 2	4 (2,4)	3 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 3	5 (3,0)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	1 (0,6)	1 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	2,26 [0,99; 5,18]	
p-Wert [‡]	0,048	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	1/56 (1,8)	4/57 (7,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [27,7; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,00 [0,00; n.e.]	
p-Wert [‡]	0,047	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Asthenie/Schwäche		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	32/169 (18,9)	23/171 (13,5)
- maximal CTCAE-Grad 1	10 (5,9)	16 (9,4)
- maximal CTCAE-Grad 2	18 (10,7)	7 (4,1)
- maximal CTCAE-Grad 3	4 (2,4)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [38,5; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,35 [0,79; 2,31]	
p-Wert [‡]	0,273	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Rückenschmerzen		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	27/169 (16,0)	22/171 (12,9)
- maximal CTCAE-Grad 1	16 (9,5)	8 (4,7)
- maximal CTCAE-Grad 2	7 (4,1)	13 (7,6)
- maximal CTCAE-Grad 3	4 (2,4)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [39,0; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,07 [0,60; 1,88]	
p-Wert [‡]	0,827	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Serumkreatinin erhöht		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	21/169 (12,4)	1/171 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 1	9 (5,3)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 2	9 (5,3)	0
- maximal CTCAE-Grad 3	3 (1,8)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	20,23 [2,72; 150,50]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	6/56 (10,7)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	n.i.	
p-Wert [‡]	0,009	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Knochenschmerzen		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	10/169 (5,9)	10/171 (5,8)
- maximal CTCAE-Grad 1	6 (3,6)	6 (3,5)
- maximal CTCAE-Grad 2	4 (2,4)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,83 [0,34; 1,99]	
p-Wert [‡]	0,670	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Obstipation		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	13/169 (7,7)	16/171 (9,4)
- maximal CTCAE-Grad 1	10 (5,9)	11 (6,4)
- maximal CTCAE-Grad 2	3 (1,8)	5 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,74 [0,36; 1,55]	
p-Wert [‡]	0,423	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Husten		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	20/169 (11,8)	18/171 (10,5)
- maximal CTCAE-Grad 1	18 (10,7)	12 (7,0)
- maximal CTCAE-Grad 2	1 (0,6)	6 (3,5)
- maximal CTCAE-Grad 3	1 (0,6)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [33,9; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,94 [0,49; 1,79]	
p-Wert [‡]	0,849	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Appetitabnahme		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	58/169 (34,3)	13/171 (7,6)
- maximal CTCAE-Grad 1	41 (24,3)	10 (5,8)
- maximal CTCAE-Grad 2	16 (9,5)	3 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 3	1 (0,6)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [36,2; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	4,96 [2,71; 9,06]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	21/56 (37,5)	9/57 (15,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [4,2; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	2,55 [1,16; 5,63]	
p-Wert [‡]	0,017	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Diarrhoe		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	97/169 (57,4)	20/171 (11,7)
- maximal CTCAE-Grad 1	50 (29,6)	12 (7,0)
- maximal CTCAE-Grad 2	34 (20,1)	7 (4,1)
- maximal CTCAE-Grad 3	13 (7,7)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	6,0 [2,5; 8,9]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	6,82 [4,20; 11,07]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	31/56 (55,4)	5/57 (8,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	7,1 [1,8; 22,8]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	7,02 [2,70; 18,25]	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Schwindel		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	15/169 (8,9)	11/171 (6,4)
- maximal CTCAE-Grad 1	11 (6,5)	11 (6,4)
- maximal CTCAE-Grad 2	3 (1,8)	0
- maximal CTCAE-Grad 3	1 (0,6)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,11 [0,50; 2,47]	
p-Wert [‡]	0,800	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Mundtrockenheit		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	19/169 (11,2)	5/171 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 1	18 (10,7)	5 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 2	1 (0,6)	0
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	3,75 [1,39; 10,09]	
p-Wert [‡]	0,005	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	3/56 (5,4)	2/57 (3,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	1,40 [0,23; 8,54]	
p-Wert [‡]	0,716	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Trockene Haut		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	25/169 (14,8)	5/171 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 1	22 (13,0)	3 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 2	3 (1,8)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	4,99 [1,91; 13,07]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	5/56 (8,9)	2/57 (3,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	2,13 [0,40; 11,30]	
p-Wert [‡]	0,363	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Geschmackssinnstörung		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	24/169 (14,2)	4/171 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 1	19 (11,2)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 2	5 (3,0)	0
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	6,20 [2,15; 17,86]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	8/56 (14,3)	1/57 (1,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	8,76 [1,09; 70,29]	
p-Wert [‡]	0,014	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Dyspepsie/Verdauungsstörungen		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	24/169 (14,2)	7/171 (4,1)
- maximal CTCAE-Grad 1	17 (10,1)	5 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 2	7 (4,1)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	3,51 [1,51; 8,16]	
p-Wert [‡]	0,002	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	5/56 (8,9)	3/57 (5,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	1,40 [0,33; 5,93]	
p-Wert [‡]	0,643	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Dyspnoe		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	17/169 (10,1)	22/171 (12,9)
- maximal CTCAE-Grad 1	12 (7,1)	10 (5,8)
- maximal CTCAE-Grad 2	3 (1,8)	10 (5,8)
- maximal CTCAE-Grad 3	1 (0,6)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 4	1 (0,6)	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [29,7; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,69 [0,36; 1,30]	
p-Wert [‡]	0,245	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Erythem		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	11/169 (6,5)	2/171 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 1	5 (3,0)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 2	5 (3,0)	0
- maximal CTCAE-Grad 3	1 (0,6)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	4,99 [1,09; 22,80]	
p-Wert [‡]	0,021	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	4/56 (7,1)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	n.i.	
p-Wert [‡]	0,066	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Fatigue		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	43/169 (25,4)	28/171 (16,4)
- maximal CTCAE-Grad 1	23 (13,6)	22 (12,9)
- maximal CTCAE-Grad 2	15 (8,9)	6 (3,5)
- maximal CTCAE-Grad 3	5 (3,0)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,57 [0,98; 2,54]	
p-Wert [‡]	0,060	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gamma-Glutamyltransferase erhöht		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	17/169 (10,1)	16/171 (9,4)
- maximal CTCAE-Grad 1	6 (3,6)	3 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 2	3 (1,8)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 3	8 (4,7)	10 (5,8)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	2 (1,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,96 [0,48; 1,91]	
p-Wert [‡]	0,907	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Kopfschmerzen		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	32/169 (18,9)	23/171 (13,5)
- maximal CTCAE-Grad 1	21 (12,4)	18 (10,5)
- maximal CTCAE-Grad 2	9 (5,3)	5 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 3	2 (1,2)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,22 [0,71; 2,10]	
p-Wert [‡]	0,465	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Aufsteigende Hitze		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	7/169 (4,1)	14/171 (8,2)
- maximal CTCAE-Grad 1	7 (4,1)	13 (7,6)
- maximal CTCAE-Grad 2	0	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,48 [0,19; 1,19]	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
p-Wert [‡]	0,106	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Hyperglykämie		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	113/169 (66,9)	15/171 (8,8)
- maximal CTCAE-Grad 1	19 (11,2)	10 (5,8)
- maximal CTCAE-Grad 2	32 (18,9)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 3	54 (32,0)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	8 (4,7)	1 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	1,1 [0,5;2,8]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	11,99 [6,98; 20,61]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	38/56 (67,9)	6/57 (10,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	0,5 [0,3; 1,4]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	10,84 [4,51; 26,04]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Hypertonie		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	17/169 (10,1)	9/171 (5,3)
- maximal CTCAE-Grad 1	3 (1,8)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 2	6 (3,6)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 3	8 (4,7)	3 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [37,3; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,75 [0,78; 3,93]	
p-Wert [‡]	0,170	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Hypokaliämie		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	20/169 (11,8)	4/171 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 1	4 (2,4)	3 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 2	5 (3,0)	0
- maximal CTCAE-Grad 3	8 (4,7)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 4	3 (1,8)	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	4,80 [1,64; 14,06]	
p-Wert [‡]	0,002	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	4/56 (7,1)	2/57 (3,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	1,48 [0,25; 8,86]	
p-Wert [‡]	0,669	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Insomnie/Schlaflosigkeit		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	18/169 (10,7)	3/171 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 1	14 (8,3)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 2	4 (2,4)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	5,71 [1,68; 19,44]	
p-Wert [‡]	0,002	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	7/56 (12,5)	2/57 (3,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [30,3; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	2,81 [0,56; 14,07]	
p-Wert [‡]	0,189	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Lipase erhöht		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	13/169 (7,7)	9/171 (5,3)
- maximal CTCAE-Grad 1	1 (0,6)	0
- maximal CTCAE-Grad 2	1 (0,6)	0
- maximal CTCAE-Grad 3	8 (4,7)	6 (3,5)
- maximal CTCAE-Grad 4	3 (1,8)	3 (1,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,25 [0,53; 2,95]	
p-Wert [‡]	0,602	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Lymphödem		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	11/169 (6,5)	2/171 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 1	8 (4,7)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 2	3 (1,8)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	4,86 [1,07; 22,09]	
p-Wert [‡]	0,024	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	3/56 (5,4)	1/57 (1,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	3,01 [0,31; 29,53]	
p-Wert [‡]	0,320	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Schleimhautentzündung		

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	28/169 (16,6)	4/171 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 1	11 (6,5)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 2	14 (8,3)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 3	3 (1,8)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	7,44 [2,61; 21,22]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	5/56 (8,9)	1/57 (1,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	5,48 [0,64; 47,22]	
p-Wert [‡]	0,082	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Muskelspasmen		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	15/169 (8,9)	5/171 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 1	12 (7,1)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 2	3 (1,8)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	2,70 [0,97; 7,48]	
p-Wert [‡]	0,047	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	3/56 (5,4)	2/57 (3,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [22,8; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,94 [0,15; 5,85]	
p-Wert [‡]	0,944	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Muskuloskelettale Schmerzen		

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	11/169 (6,5)	11/171 (6,4)
- maximal CTCAE-Grad 1	7 (4,1)	8 (4,7)
- maximal CTCAE-Grad 2	4 (2,4)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,83 [0,35; 1,93]	
p-Wert [‡]	0,659	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Myalgien		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	12/169 (7,1)	5/171 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 1	7 (4,1)	5 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 2	4 (2,4)	0
- maximal CTCAE-Grad 3	1 (0,6)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	2,16 [0,76; 6,16]	
p-Wert [‡]	0,141	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Nasopharyngitis		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	14/169 (8,3)	15/171 (8,8)
- maximal CTCAE-Grad 1	10 (5,9)	10 (5,8)
- maximal CTCAE-Grad 2	4 (2,4)	5 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,78 [0,37; 1,62]	
p-Wert [‡]	0,498	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Übelkeit		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	82/169 (48,5)	35/171 (20,5)
- maximal CTCAE-Grad 1	53 (31,4)	28 (16,4)
- maximal CTCAE-Grad 2	25 (14,8)	7 (4,1)
- maximal CTCAE-Grad 3	4 (2,4)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	14,7 [3,7; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	2,93 [1,97; 4,36]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	27/56 (48,2)	15/57 (26,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	27,3 [1,3; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	1,95 [1,02; 3,72]	
p-Wert [‡]	0,039	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Periphere Ödeme		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	23/169 (13,6)	9/171 (5,3)
- maximal CTCAE-Grad 1	15 (8,9)	7 (4,1)
- maximal CTCAE-Grad 2	8 (4,7)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	2,33 [1,07; 5,05]	
p-Wert [‡]	0,028	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	10/56 (17,9)	5/57 (8,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [22,5; n.e.]	n.e. [17,3; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	1,70 [0,55; 5,19]	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
p-Wert [‡]	0,350	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Osteonekrose des Kiefers		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	10/169 (5,9)	2/171 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 1	1 (0,6)	0
- maximal CTCAE-Grad 2	4 (2,4)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 3	5 (3,0)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	4,18 [0,91; 19,07]	
p-Wert [‡]	0,045	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	2/56 (3,6)	1/57 (1,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [24,2; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	1,06 [0,09; 12,93]	
p-Wert [‡]	0,964	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Extremitätenschmerzen		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	16/169 (9,5)	16/171 (9,4)
- maximal CTCAE-Grad 1	12 (7,1)	14 (8,2)
- maximal CTCAE-Grad 2	4 (2,4)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [33,9; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,80 [0,39; 1,63]	
p-Wert [‡]	0,539	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Juckreiz		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	29/169 (17,2)	7/171 (4,1)
- maximal CTCAE-Grad 1	21 (12,4)	7 (4,1)
- maximal CTCAE-Grad 2	6 (3,6)	0
- maximal CTCAE-Grad 3	2 (1,2)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	4,02 [1,75; 9,21]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	10/56 (17,9)	2/57 (3,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	5,21 [1,14; 23,89]	
p-Wert [‡]	0,018	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Fieber		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	26/169 (15,4)	14/171 (8,2)
- maximal CTCAE-Grad 1	20 (11,8)	10 (5,8)
- maximal CTCAE-Grad 2	5 (3,0)	3 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 4	1 (0,6)	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [42,5; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,86 [0,97; 3,57]	
p-Wert [‡]	0,058	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Exanthem/Hautausschlag		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	69/169 (40,8)	12/171 (7,0)
- maximal CTCAE-Grad 1	36 (21,3)	10 (5,8)
- maximal CTCAE-Grad 2	11 (6,5)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 3	22 (13,0)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [9,5; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	6,94 [3,76; 12,82]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	18/56 (32,1)	2/57 (3,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [10,9; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	9,54 [2,20; 41,42]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Makulopapulöser Hautausschlag		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	25/169 (14,8)	1/171 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 1	5 (3,0)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 2	5 (3,0)	0
- maximal CTCAE-Grad 3	15 (8,9)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	27,94 [3,78; 206,27]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	8/56 (14,3)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	n.i.	
p-Wert [‡]	0,002	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Stomatitis		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	46/169 (27,2)	10/171 (5,8)
- maximal CTCAE-Grad 1	21 (12,4)	9 (5,3)
- maximal CTCAE-Grad 2	20 (11,8)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 3	5 (3,0)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	5,05 [2,54; 10,02]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	12/56 (21,4)	2/57 (3,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	6,03 [1,34; 27,17]	
p-Wert [‡]	0,008	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Zahnschmerzen		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	10/169 (5,9)	4/171 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 1	7 (4,1)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 2	2 (1,2)	0
- maximal CTCAE-Grad 3	1 (0,6)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	2,14 [0,67; 6,82]	
p-Wert [‡]	0,189	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Infektion des oberen Respirationstrakts		

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	10/169 (5,9)	13/171 (7,6)
- maximal CTCAE-Grad 1	4 (2,4)	5 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 2	6 (3,6)	8 (4,7)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,57 [0,24; 1,34]	
p-Wert [‡]	0,192	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Harnwegsinfektion		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	19/169 (11,2)	10/171 (5,8)
- maximal CTCAE-Grad 1	6 (3,6)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 2	11 (6,5)	3 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 3	2 (1,2)	3 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,69 [0,78; 3,67]	
p-Wert [‡]	0,181	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erbrechen		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	46/169 (27,2)	17/171 (9,9)
- maximal CTCAE-Grad 1	36 (21,3)	11 (6,4)
- maximal CTCAE-Grad 2	10 (5,9)	6 (3,5)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	2,79 [1,60; 4,88]	
p-Wert [‡]	<0,001	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	14/56 (25,0)	7/57 (12,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [18,1; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	1,87 [0,74; 4,72]	
p-Wert [‡]	0,181	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gewichtsabnahme		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	47/169 (27,8)	2/171 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 1	13 (7,7)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 2	25 (14,8)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 3	9 (5,3)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [33,1 n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	26,14 [6,35; 107,68]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	21/56 (37,5)	2/57 (3,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [4,5; n.e.]	n.e. [21,4; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	11,71 [2,73; 50,14]	
p-Wert [‡]	<0,001	
[†] Hazard-Ratio basierend auf Wald-Test aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein). [‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein). Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht; n.i., nicht sinnvoll interpretierbar; PT, Preferred Terms		

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3-4) (PT) (3. Datenschnitt 23. April 2020)

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Diarrhoe		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	13/169 (7,7)	1/171 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	12,28 [1,61; 93,92]	
p-Wert [‡]	0,002	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	6/56 (10,7)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	n.i.	
p-Wert [‡]	0,012	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gammaglutamyltransferase erhöht		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	8/169 (4,7)	12/171 (7,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,58 [0,23; 1,42]	
p-Wert [‡]	0,224	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Hyperglykämie		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	62/169 (36,7)	1/171 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [0,9; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	76,41 [10,59; 551,16]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	23/56 (41,1)	1/57 (1,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [1,1; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	31,85 [4,28; 236,95]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Hypokaliämie		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	11/169 (6,5)	1/171 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	9,90 [1,27; 76,94]	
p-Wert [‡]	0,007	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	3/56 (5,4)	1/57 (1,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	1,85 [0,17; 20,49]	
p-Wert [‡]	0,609	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Lipase erhöht		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	11/169 (6,5)	9/171 (5,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,07 [0,44; 2,59]	
p-Wert [‡]	0,885	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Exanthem/Hautausschlag		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	22/169 (13,0)	1/171 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	23,15 [3,12; 171,78]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	5/56 (8,9)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	n.i.	
p-Wert [‡]	0,020	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Makulopapulöser Hautausschlag		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	15/169 (8,9)	0/171 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	n.i.	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	2/56 (3,6)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	n.i.	
p-Wert [‡]	0,133	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gewichtsabnahme		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	9/169 (5,3)	0/171 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	n.i.	
p-Wert [‡]	0,007	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	6/56 (10,7)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [26,7; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	n.i.	
p-Wert [‡]	0,0501	
[†] Hazard-Ratio basierend auf Wald-Test aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein). [‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein). Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht; n.i., nicht sinnvoll interpretierbar; PT, Preferred Terms		

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (PT)
(3. Datenschnitt 23. April 2020)

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Hyperglykämie		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	17/169 (10,1)	0/171 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		n.i.
p-Wert [‡]		<0,001
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	6/56 (10,7)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]		n.i.
p-Wert [‡]		0,005
[†] Hazard-Ratio basierend auf Wald-Test aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein). [‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein). Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht; n.i., nicht sinnvoll interpretierbar		

Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch* führten (SOC) (3. Datenschnitt 23. April 2020)

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	0 (0,0)	2 (1,2)
Kardiale Erkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	1 (0,6)	0 (0,0)
Augenerkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	1 (0,6)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	14 (8,3)	0 (0,0)
- Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	2 (3,6)	0
Gastrointestinale Erkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	13 (7,7)	1 (0,6)
- Subgruppe Baseline ECOG-PS 1	4 (7,1)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	7 (4,1)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	1 (0,6)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	3 (1,8)	1 (0,6)
Untersuchungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	6 (3,6)	4 (2,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	15 (8,9)	1 (0,6)
- Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	7 (12,5)	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	1 (0,6)	0 (0,0)
Verletzungen, Vergiftungen und Komplikationen bei Eingriffen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	2 (1,2)	0 (0,0)

Erkrankungen des Nervensystems		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	1 (0,6)	1 (0,6)
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	1 (0,6)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	1 (0,6)	1 (0,6)
Gefäßerkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	0 (0,0)	1 (0,6)
<p>* Therapieabbruch definiert als Beendigung der Therapie mit Alpelisib bzw. Placebo und/oder Fulvestrant, d. h. eine Beendigung der Fulvestrant-Behandlung unter Fortführung der Alpelisib- bzw. Placebo-Behandlung war im Rahmen der Studie ebenso gestattet wie die Beendigung der Alpelisib- bzw. Placebo-Behandlung unter Fortführung der Fulvestrant-Behandlung.</p> <p>Abkürzung: SOC, System Organ Class</p>		

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch* führten (PT) (3. Datenschnitt 23. April 2020)

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Anzahl der Ereignisse mit einer Häufigkeit von $\geq 3,0$ % in mindestens einem Behandlungsarm		
Hyperglykämie	11 (6,5%)	0
- Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	4 (7,1%)	0
Exanthem/Hautausschlag	8 (4,7%)	0
- Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	0	0
Diarrhoe	6 (3,6%)	0
- Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	2 (3,6%)	0
Anzahl der Ereignisse mit einer Häufigkeit von $< 3,0$ % in mindestens einem Behandlungsarm		
Abszess	1	0
Amylase erhöht	0	1 [†]
HbA _{1c} erhöht	1	0
Akute Nierenerkrankung	1	0
Trockener Mund	1	0
Dysphagie	1	0
Dyspnoe	0	1
Erythem	1	0
Erythema multiforme	1	0
Fatigue	3	0
Folliculitis	1	0
Hüftfraktur	1	0
Hypersensitivität	1	0
Unerwünschte Arzneimittelreaktion	1	0
Hypokaliämie	1	0
Interstitielle Lungenerkrankung	0	1
Lipase erhöht	3	4
Hyperlipasämie	0	1
Lymphödem	0	1
Trockene Schleimhäute	1	0

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Schleimhautentzündung	2	0
Übelkeit	3	0
Neutropenie	0	1
Orale Schmerzen	0	1
Osteonekrose des Kiefers	1	0
Pleuraerguss	0	1
Asthenie/Schwäche	1	0
Pneumonie	1	1
Pneumonitis	1	0
Fieber	1	0
Strahlenproktitis	1	0
Makulopapulöser Hautausschlag	2	0
Hautreaktion	1	0
Kompression des Spinalkanals	0	1
Stevens-Johnson-Syndrom	1	0
Stomatitis	3	1
Serumkreatinin erhöht	1	0
Thrombose	0	1
Erbrechen	2	0
Gewichtsabnahme	1	0
Xerophthalmie	1	0
Herzstillstand	1	0
Appetitlosigkeit	2	0
Diabetes mellitus	1	0
Schwindel	1	0
* Therapieabbruch definiert als Beendigung der Therapie mit Alpelisib bzw. Placebo und/oder Fulvestrant, d. h. eine Beendigung der Fulvestrant-Behandlung unter Fortführung der Alpelisib- bzw. Placebo-Behandlung war im Rahmen der Studie ebenso gestattet wie die Beendigung der Alpelisib- bzw. Placebo-Behandlung unter Fortführung der Fulvestrant-Behandlung.		

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Gesamtraten) (3. Datenschnitt 23. April 2020)

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Hyperglykämie		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	116/169 (68,6)	17/171 (9,9)
- maximal CTCAE-Grad 1	20 (11,8)	12 (7,0)
- maximal CTCAE-Grad 2	32 (18,9)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 3	54 (32,0)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	10 (5,9)	1 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	1,0 [0,5; 2,7]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	10,94 [6,55; 18,26]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	40/56 (71,4)	6/57 (10,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	0,5 [0,3; 1,3]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	12,07 [5,04; 28,87]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Exanthem/Hautausschlag		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	100/169 (59,2)	15/171 (8,8)
- maximal CTCAE-Grad 1	40 (23,7)	12 (7,0)
- maximal CTCAE-Grad 2	20 (11,8)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 3	40 (23,7)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	1,2 [0,5; 5,6]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	9,84 [5,71; 16,96]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	29/56 (51,8)	2/57 (3,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	3,8 [0,6; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	21,25 [5,03; 89,89]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Schwere kutane Reaktionen		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	3/169 (1,8)	0/171 (0,0)
- maximal CTCAE-Grad 1	0	0
- maximal CTCAE-Grad 2	0	0
- maximal CTCAE-Grad 3	3 (1,8)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	n.i.	
p-Wert [‡]	0,081	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	0/56 (0,0)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	Nicht berechnet	
p-Wert [‡]	Nicht berechnet	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Hypersensitivität und anaphylaktische Reaktionen		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	30/169 (17,8)	7/171 (4,1)
- maximal CTCAE-Grad 1	18 (10,7)	6 (3,5)
- maximal CTCAE-Grad 2	8 (4,3)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 3	3 (1,8)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	1 (0,6)	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [38,7; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	4,29 [1,88; 9,78]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	6/56 (10,7)	2/57 (3,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	3,42 [0,69; 16,99]	
p-Wert [‡]	0,109	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Pneumonitis		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	2/169 (1,2)	1/171 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 1	1 (0,6)	0
- maximal CTCAE-Grad 2	1 (0,6)	0
- maximal CTCAE-Grad 3	0	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,73 [0,16; 19,15]	
p-Wert [‡]	0,651	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	1/56 (1,8)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	n.i.	
p-Wert [‡]	0,363	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gastrointestinale Toxizität		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	129/169 (76,3)	52/171 (30,4)
- maximal CTCAE-Grad 1	61 (36,1)	33 (19,3)
- maximal CTCAE-Grad 2	52 (30,8)	18 (10,5)
- maximal CTCAE-Grad 3	16 (9,5)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	0,9 [0,4; 1,5]	n.e. [19,3; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	3,97 [2,86; 5,50]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	44/56 (78,6)	18/57 (31,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	1,0 [0,3; 2,8]	n.e. [n.e.; n.e.]

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	3,13 [1,78; 5,49]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Pankreatitis		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	15/169 (8,9)	13/171 (7,6)
- maximal CTCAE-Grad 1	2 (1,2)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 2	1 (0,6)	0
- maximal CTCAE-Grad 3	9 (5,3)	9 (5,3)
- maximal CTCAE-Grad 4	3 (1,8)	3 (1,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,97 [0,46; 2,04]	
p-Wert [‡]	0,932	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	3/56 (5,4)	5/57 (8,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,51 [0,12; 2,17]	
p-Wert [‡]	0,357	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Osteonekrose des Kiefers		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	11/169 (6,5)	2/171 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 1	1 (0,6)	0
- maximal CTCAE-Grad 2	5 (3,0)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 3	5 (3,0)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	4,60 [1,02; 20,76]	
p-Wert [‡]	0,029	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	2/56 (3,6)	1/57 (1,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [24,2; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	1,06 [0,09; 12,93]	
p-Wert [‡]	0,964	
[†] Hazard-Ratio basierend auf Wald-Test aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein). [‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein). Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht; n.i., nicht sinnvoll interpretierbar		

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (CTCAE-Grad 3/4) (3. Datenschnitt 23. April 2020)

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Hyperglykämie (CTCAE-Grad 3/4)		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	64/169 (37,9)	1/171 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [27,6; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	79,36 [11,01; 572,18]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	25/56 (44,6)	1/57 (1,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [0,9; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	35,07 [4,73; 259,92]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Exanthem/Hautausschlag CTCAE-Grad 3/4)		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	40/169 (23,7)	1/171 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	45,54 [6,26; 331,27]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	8/56 (14,3)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	n.i.	
p-Wert [‡]	0,004	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Schwere kutane Reaktionen (CTCAE-Grad 3/4)		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	3/169 (1,8)	0/171 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Hazard Ratio [95%-KI] [†] p-Wert [‡]		n.i. 0,081
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	0/56 (0,0)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]		Nicht berechnet
p-Wert [‡]		Nicht berechnet
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Hypersensitivität und anaphylaktische Reaktionen (CTCAE-Grad 3/4)		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	4/169 (2,4)	0/171 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		n.i.
p-Wert [‡]		0,056
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	1/56 (1,8)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]		n.i.
p-Wert [‡]		0,326
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Pneumonitis (CTCAE-Grad 3/4)		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	0/169 (0,0)	1/171 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		n.i.
p-Wert [‡]		0,317
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	0/56 (0,0)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]		Nicht berechnet
p-Wert [‡]		Nicht berechnet

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gastrointestinale Toxizität (CTCAE-Grad 3/4)		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	16/169 (9,5)	1/171 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	14,95 [1,98; 112,80]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	9/56 (16,1)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	n.i.	
p-Wert [‡]	0,003	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Pankreatitis (CTCAE-Grad 3/4)		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	12/169 (7,1)	12/171 (7,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,87 [0,39; 1,94]	
p-Wert [‡]	0,734	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	2/56 (3,6)	5/57 (8,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [18,6; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,34 [0,07; 1,80]	
p-Wert [‡]	0,188	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Osteonekrose des Kiefers (CTCAE-Grad 3/4)		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	5/169 (3,0)	0/171 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	n.i. [0,00; n.i.]	
p-Wert [‡]	0,052	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	1/56 (1,8)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [39,5; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	n.i.	
p-Wert [‡]	Nicht berechnet	
[†] Hazard-Ratio basierend auf Wald-Test aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein). [‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein). Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht; n.i., nicht sinnvoll interpretierbar		

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Schwerwiegende UE) (3. Datenschnitt 23. April 2020)

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Hyperglykämie		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	18/169 (10,7)	0/171 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		n.i.
p-Wert [‡]		<0,001
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	6/56 (10,7)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]		n.i.
p-Wert [‡]		0,005
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Exanthem/Hautausschlag		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	7/169 (4,1)	0/171 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		n.i.
p-Wert [‡]		0,007
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	3/56 (5,4)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]		n.i.
p-Wert [‡]		0,119
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Schwere kutane Reaktionen		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	3/169 (1,8)	0/171 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	n.i.	
p-Wert [‡]	0,081	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	0/56 (0,0)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	Nicht berechnet	
p-Wert [‡]	Nicht berechnet	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Hypersensitivität und anaphylaktische Reaktionen		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	2/169 (1,2)	0/171 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	n.i.	
p-Wert [‡]	0,179	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	0/56 (0,0)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	Nicht berechnet	
p-Wert [‡]	Nicht berechnet	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Pneumonitis		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	0/169 (0,0%)	1/171 (0,6%)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	n.i.	
p-Wert [‡]	0,317	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	0/56 (0,0%)	0/57 (0,0%)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	Nicht berechnet	
p-Wert [‡]	Nicht berechnet	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gastrointestinale Toxizität		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	5/169 (3,0%)	1/171 (0,6%)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	4,47 [0,52; 38,56]	
p-Wert [‡]	0,136	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	3/56 (5,4)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	n.i.	
p-Wert [‡]	0,181	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Pankreatitis		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	0/169 (0,0%)	0/171 (0,0%)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	Nicht berechnet	
p-Wert [‡]	Nicht berechnet	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	0/56 (0,0)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	Nicht berechnet	
p-Wert [‡]	Nicht berechnet	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Osteonekrose des Kiefers		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	6/169 (3,6)	0/171 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	n.i. [0,00; n.i.]	
p-Wert [‡]	0,029	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	1/56 (1,8)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	n.i.	
p-Wert [‡]	Nicht berechnet	

[†] Hazard-Ratio basierend auf Wald-Test aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).
[‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).
 Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht; n.i., nicht sinnvoll interpretierbar

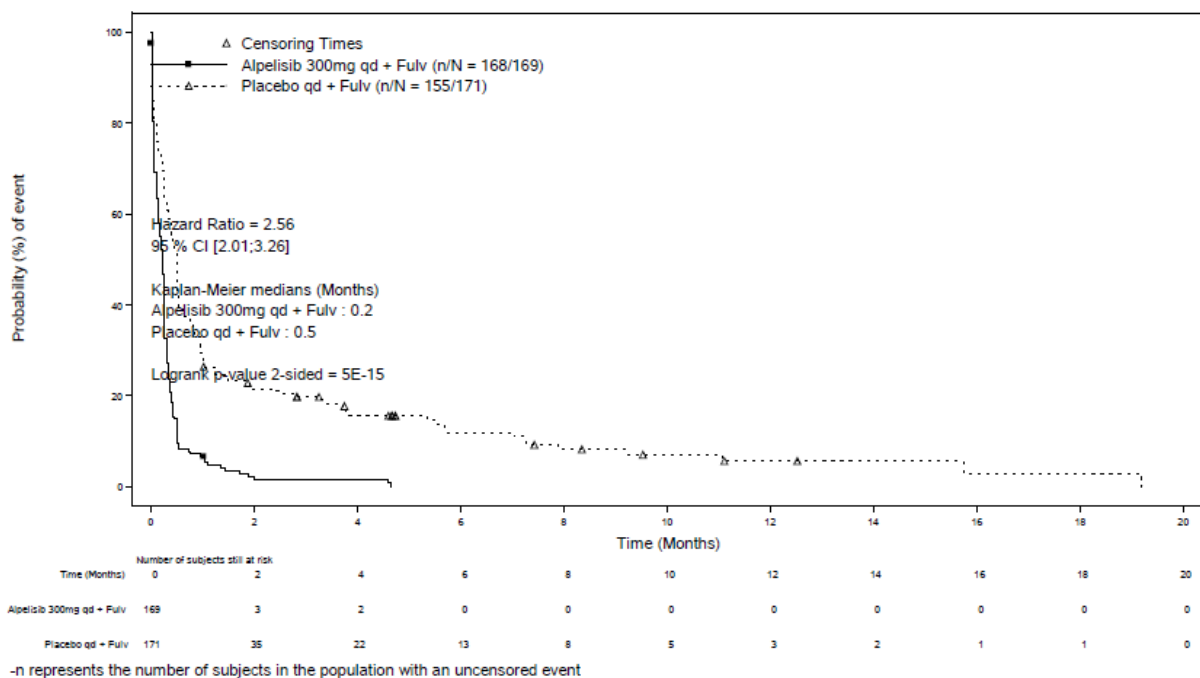


Abbildung 4-274: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

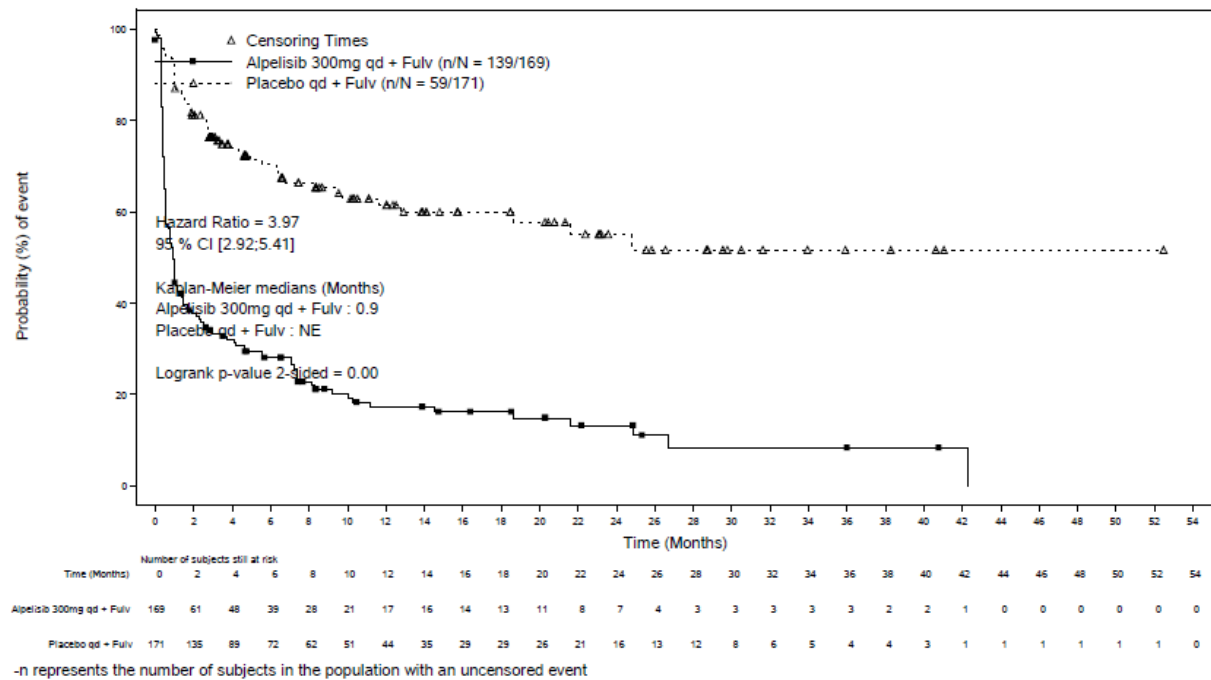


Abbildung 4-275: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

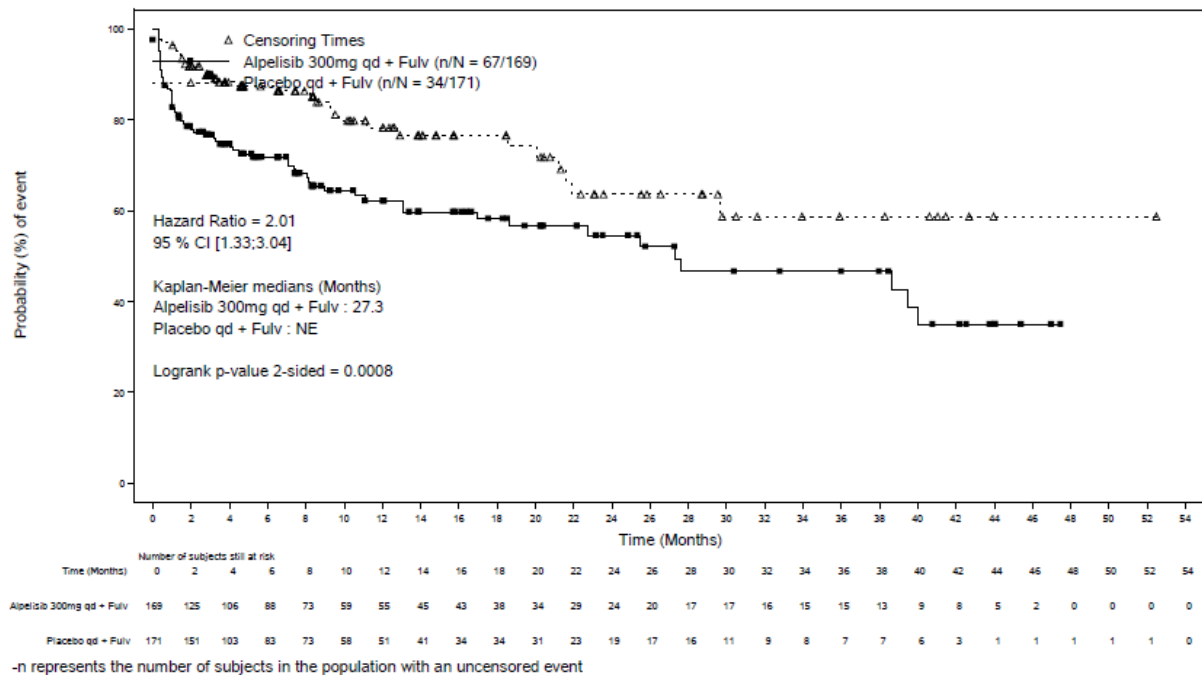


Abbildung 4-276: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

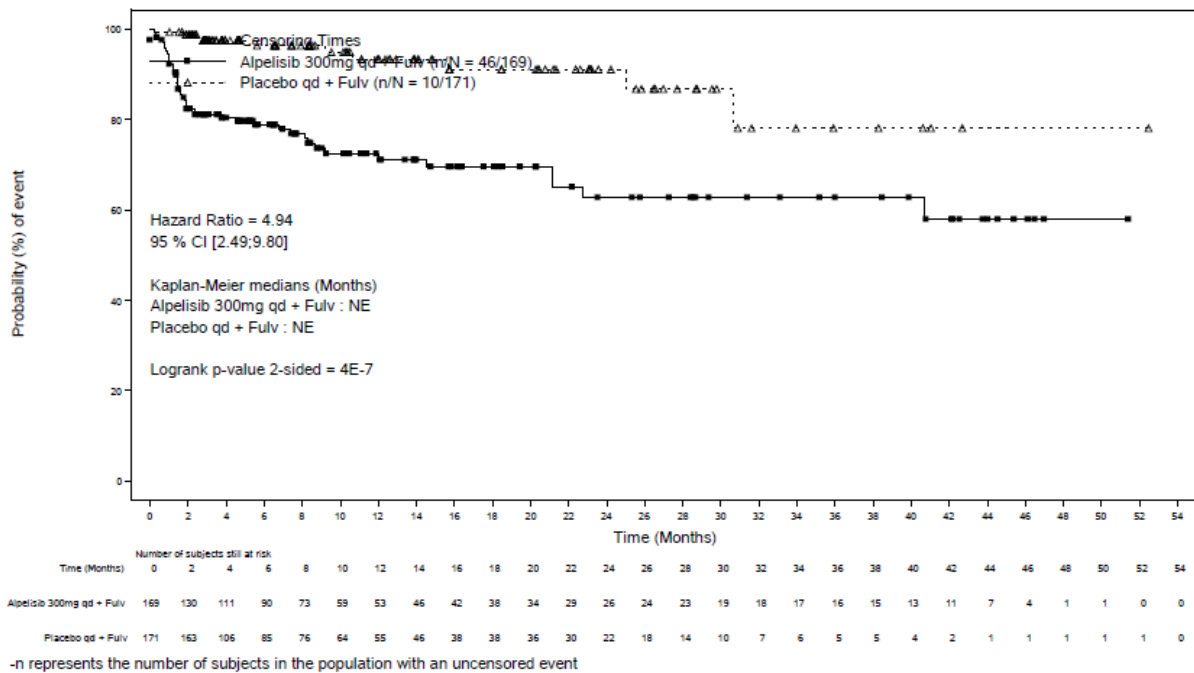


Abbildung 4-277: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

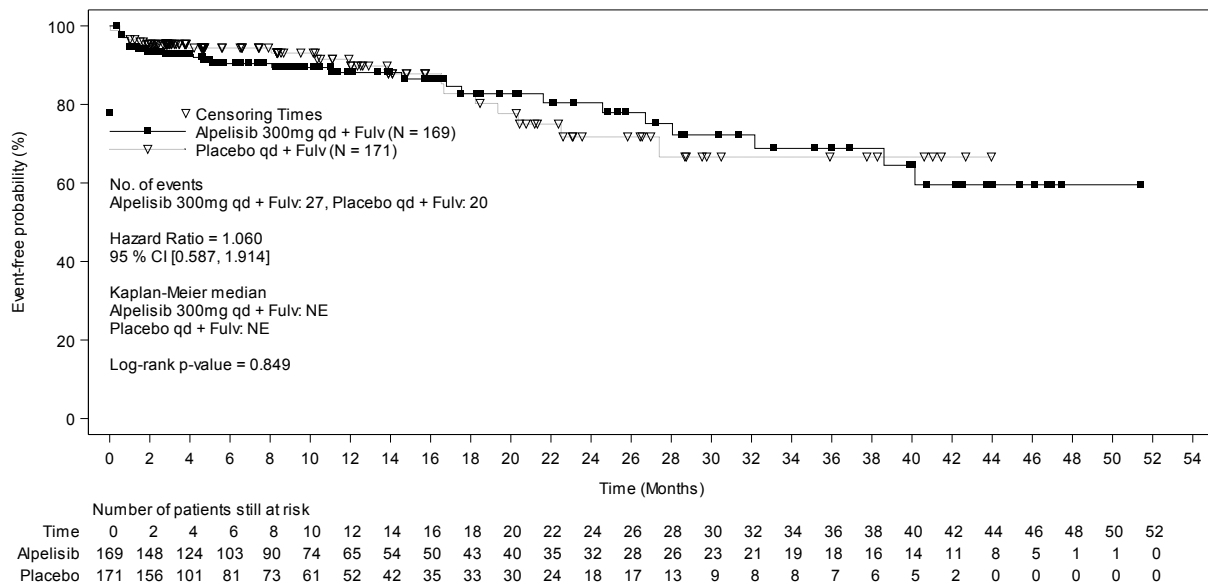


Abbildung 4-278: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

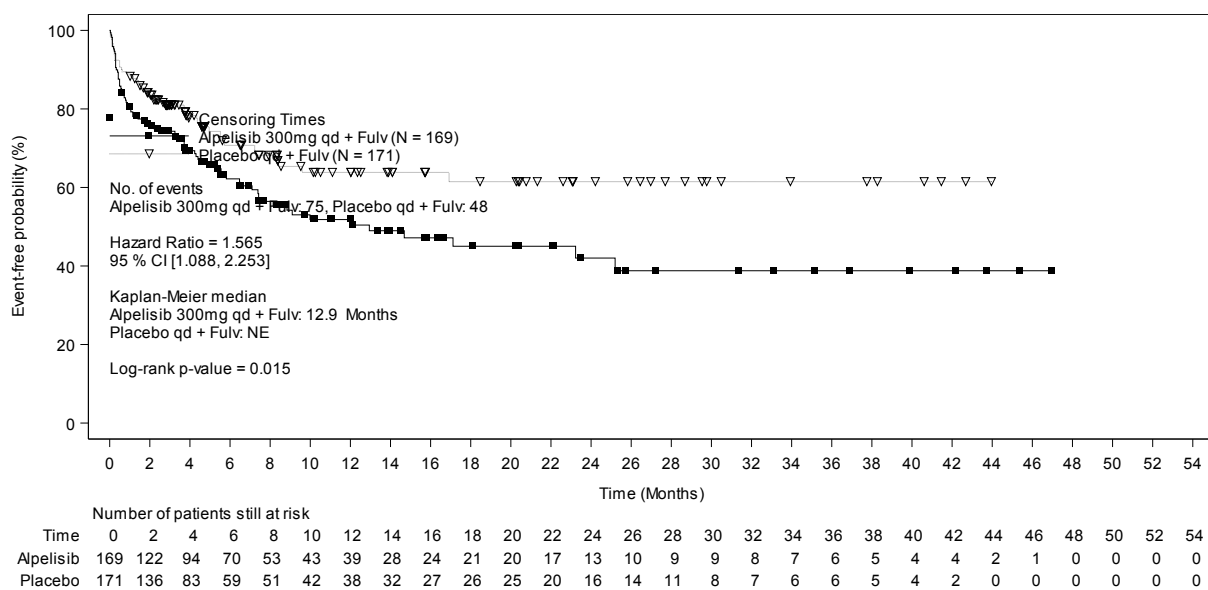


Abbildung 4-279: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

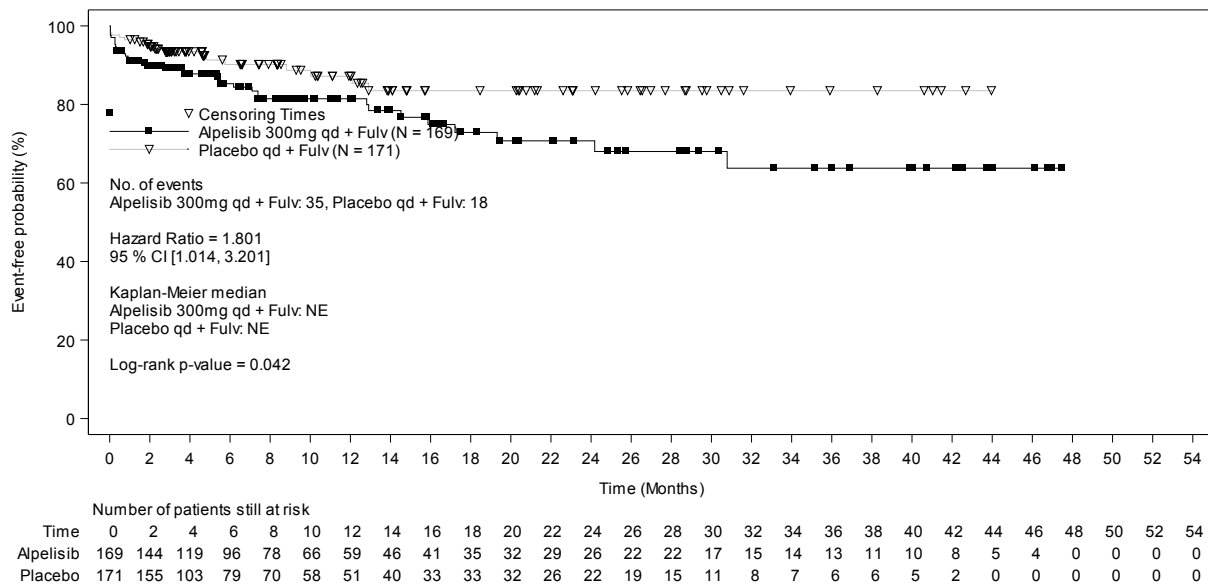


Abbildung 4-280: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Psychiatrische Störungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

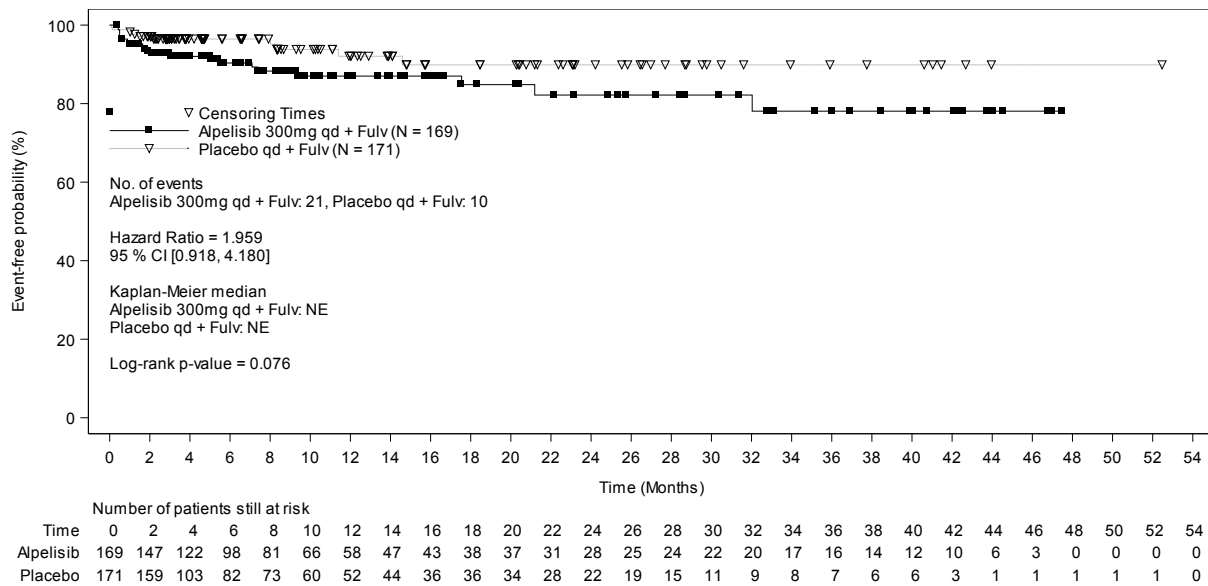


Abbildung 4-281: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

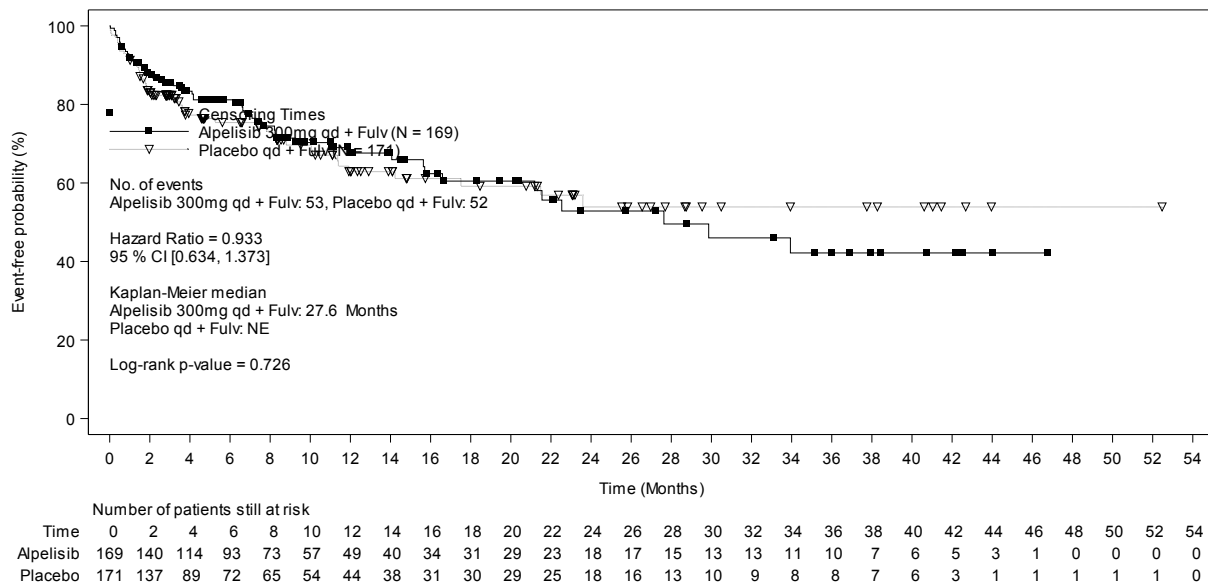


Abbildung 4-282: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

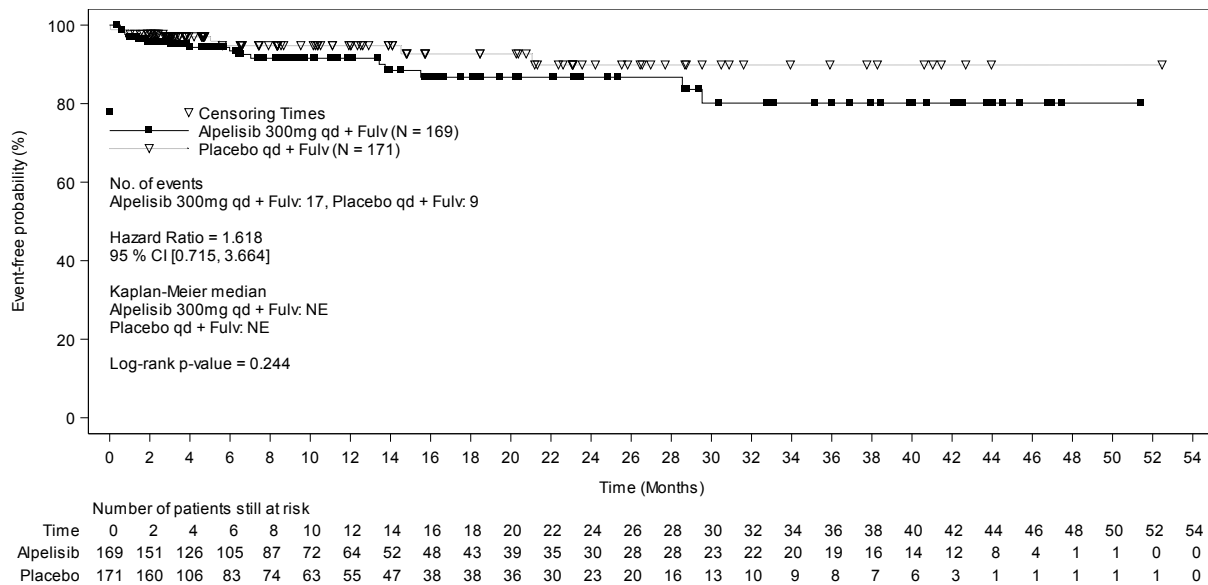


Abbildung 4-283: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des reproduktiven Systems oder der Brust (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

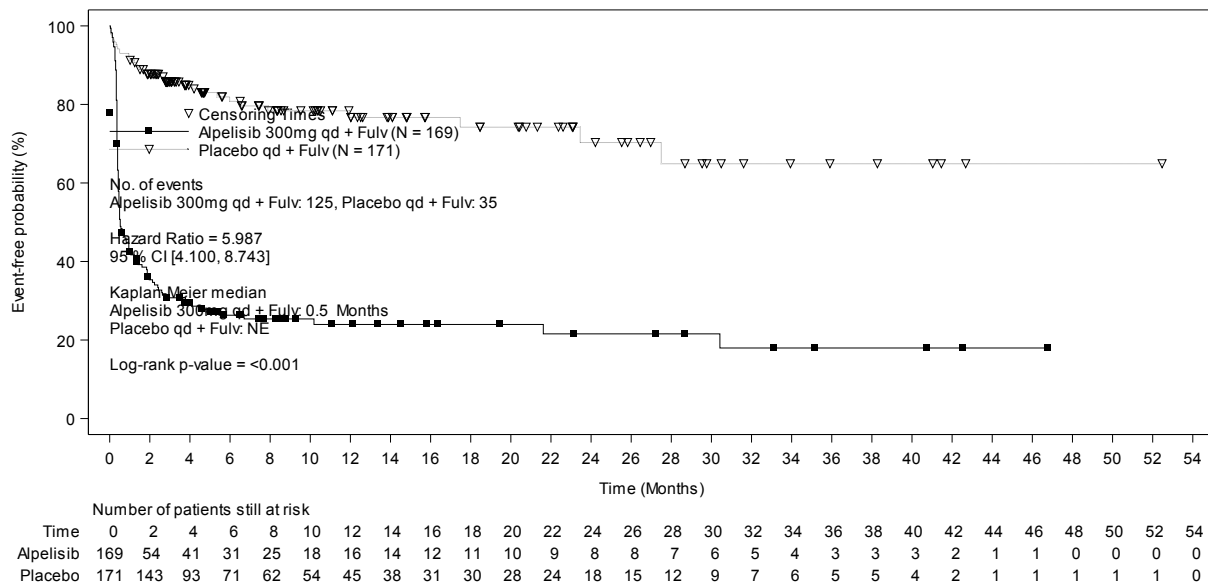


Abbildung 4-284: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

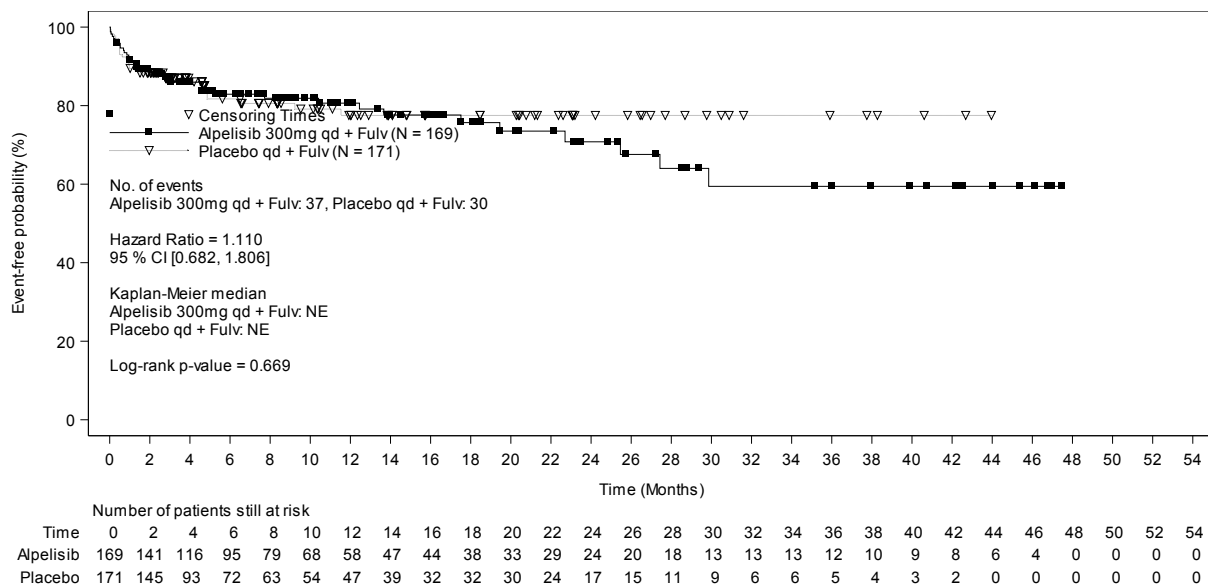


Abbildung 4-285: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gefäßerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

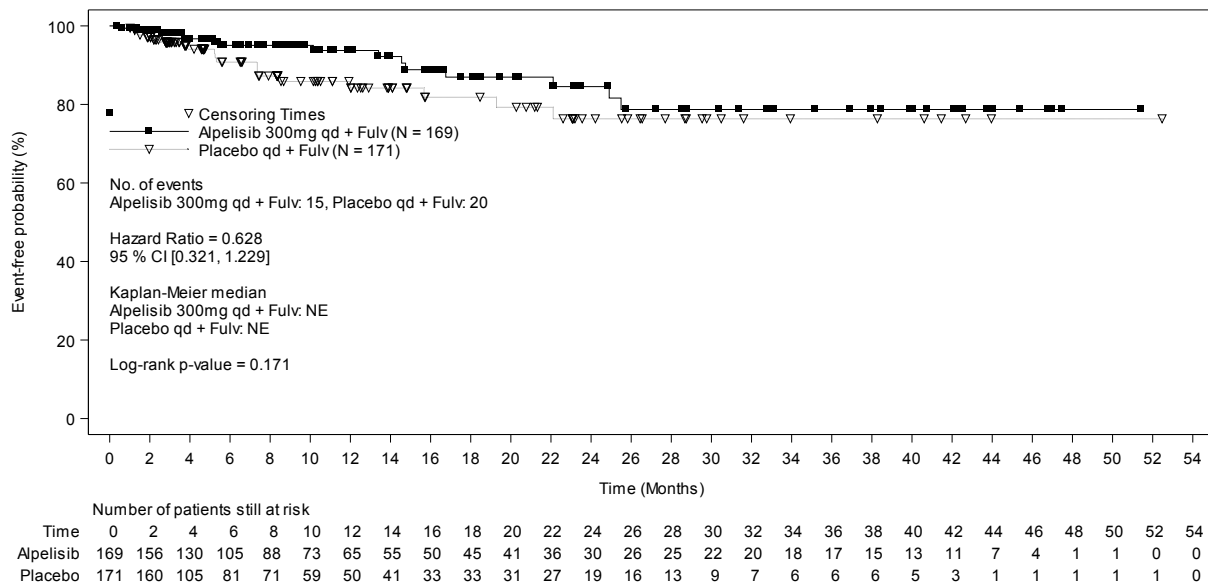


Abbildung 4-286: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Kardiale Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

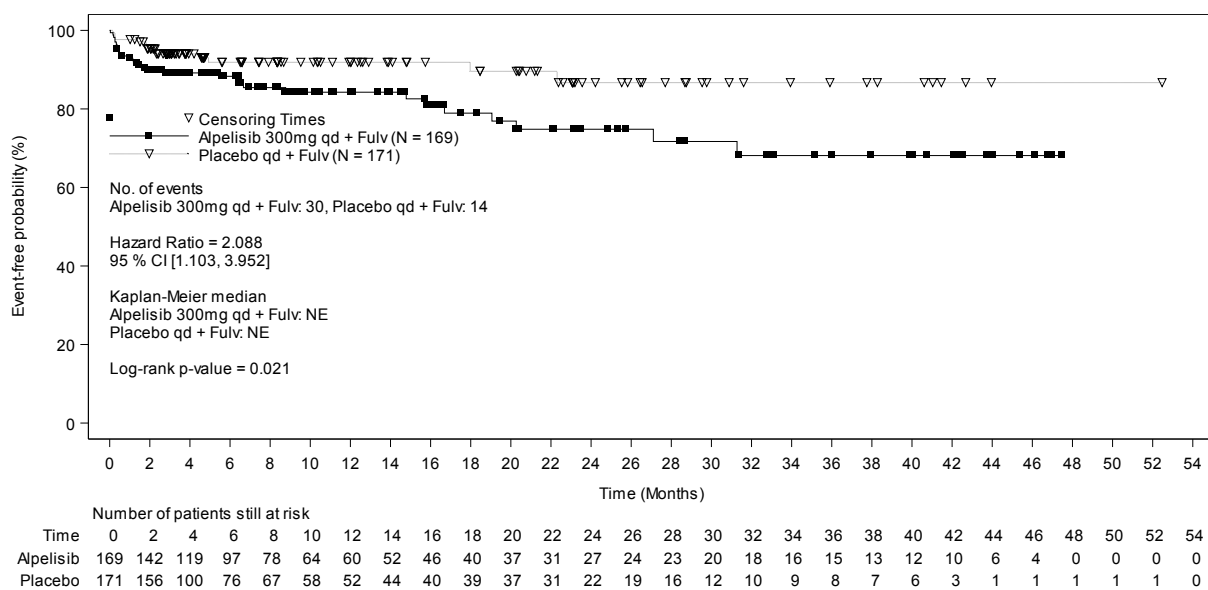


Abbildung 4-287: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Augenerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

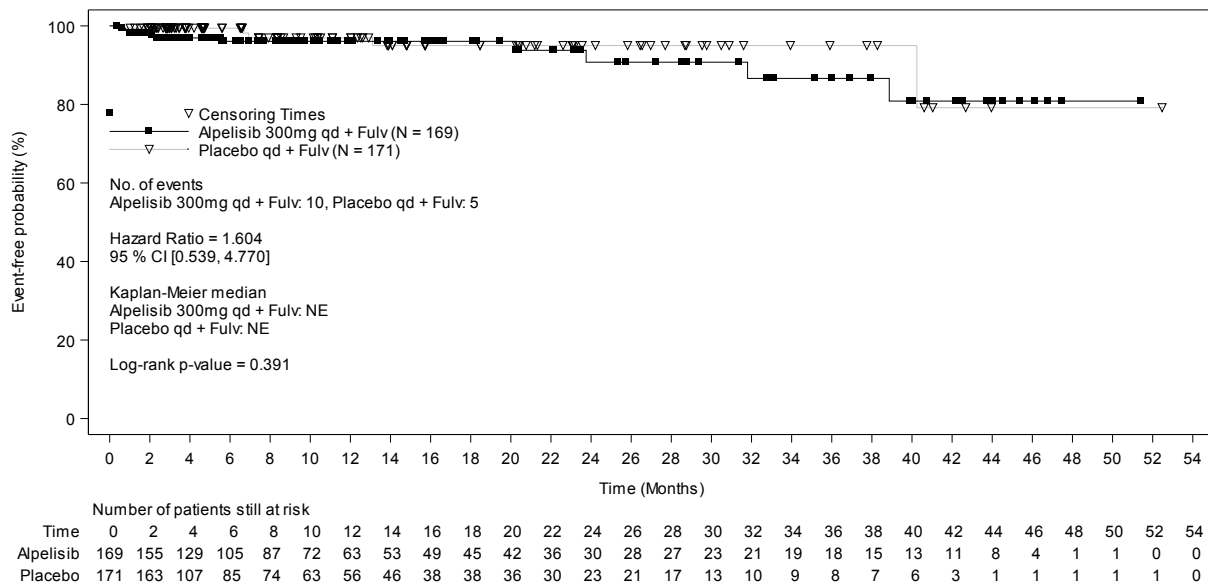


Abbildung 4-288: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Ohren- und Labyrinthkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

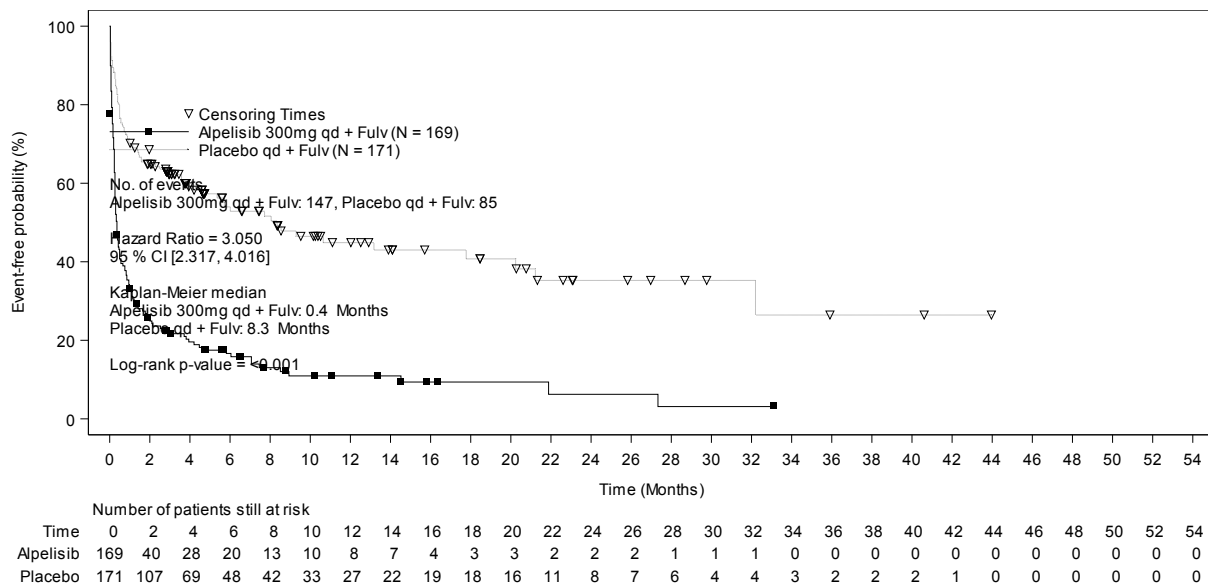


Abbildung 4-289: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

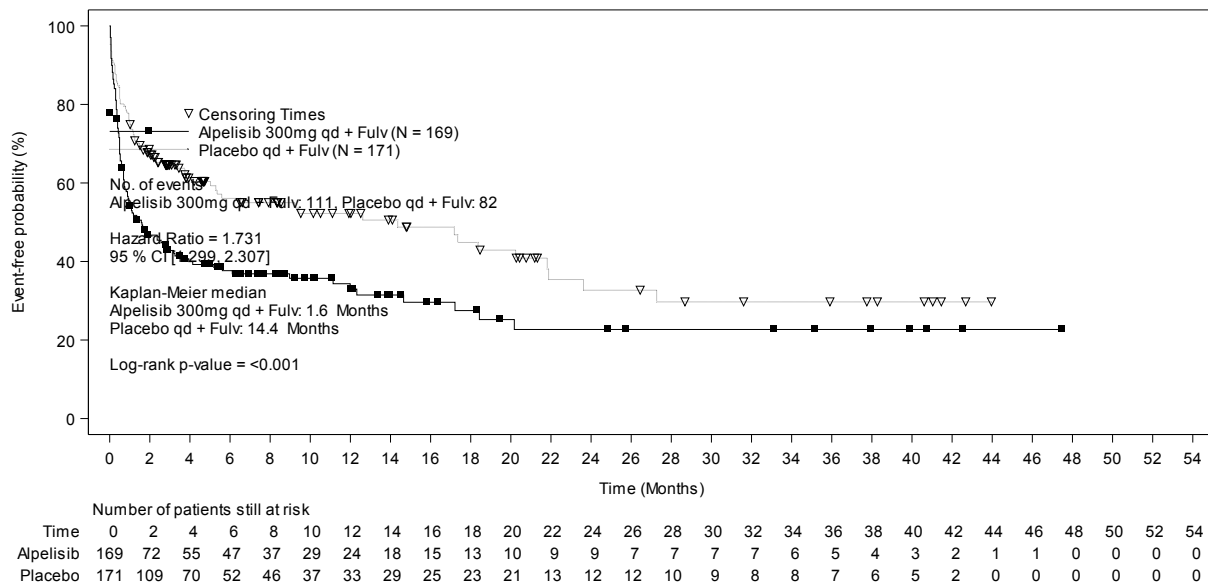


Abbildung 4-290: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

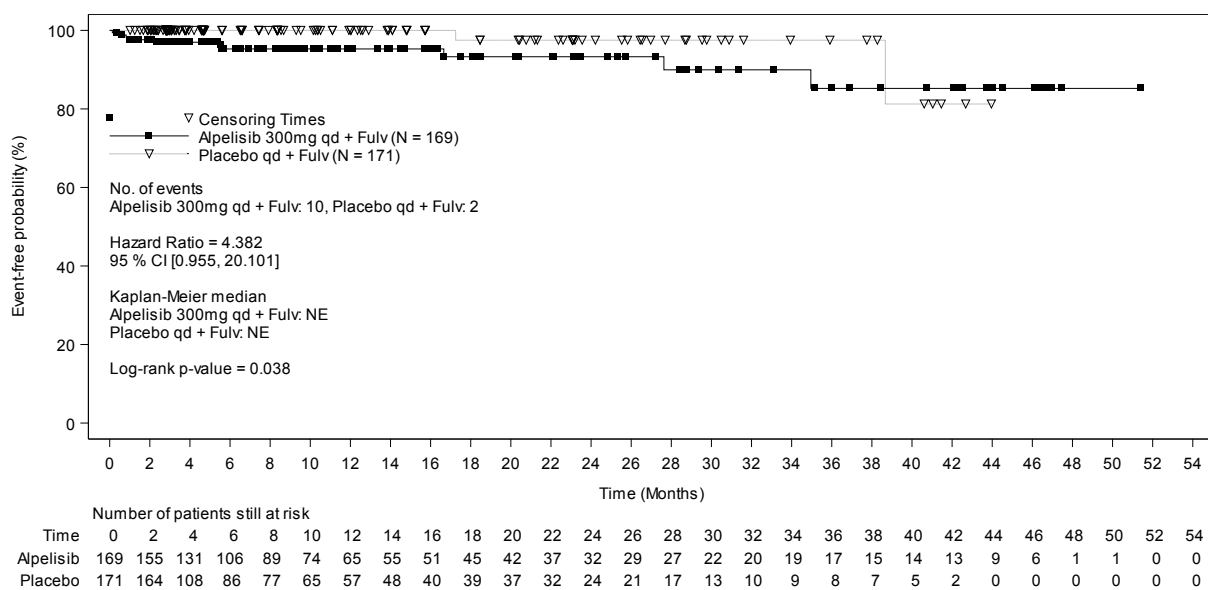


Abbildung 4-291: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Erkrankungen des Immunsystems (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

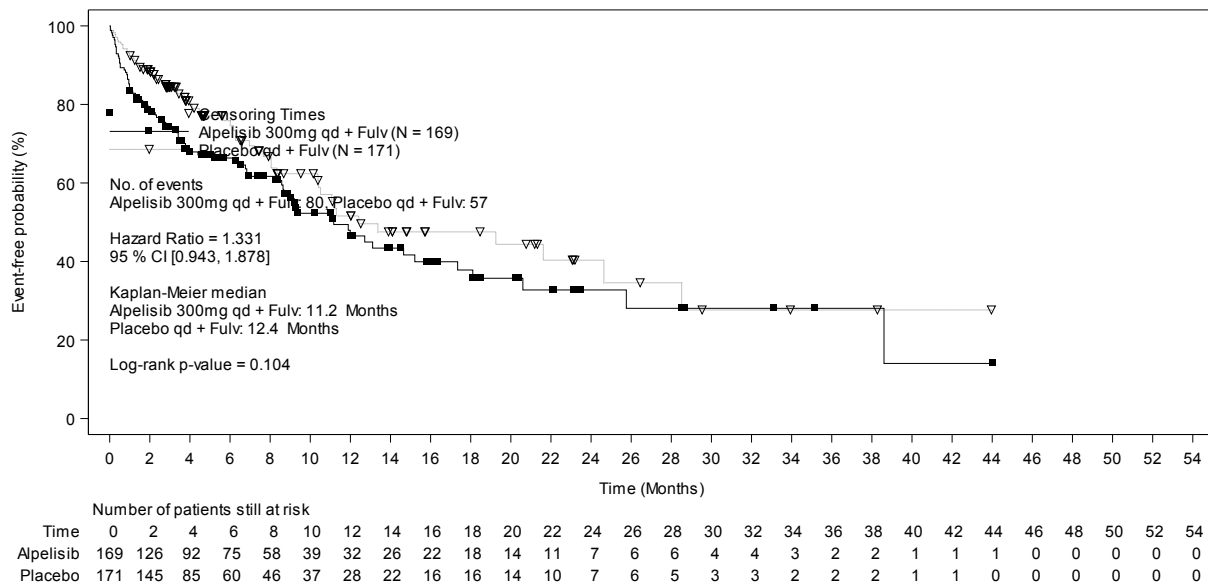


Abbildung 4-292: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

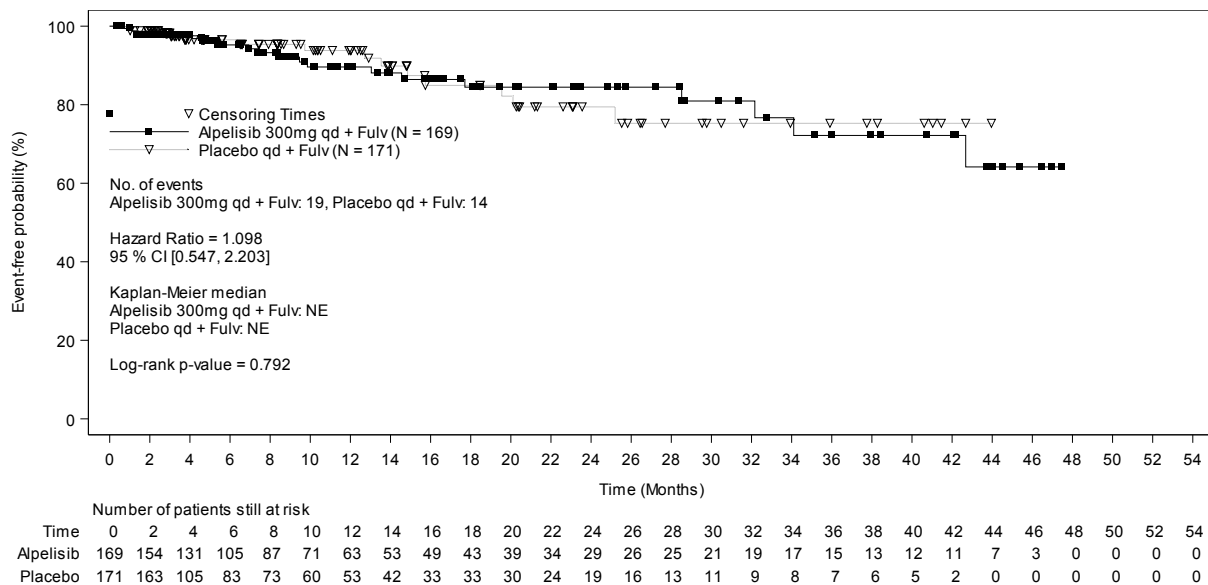


Abbildung 4-293: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verletzungen, Vergiftungen und Komplikationen bei Prozeduren (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

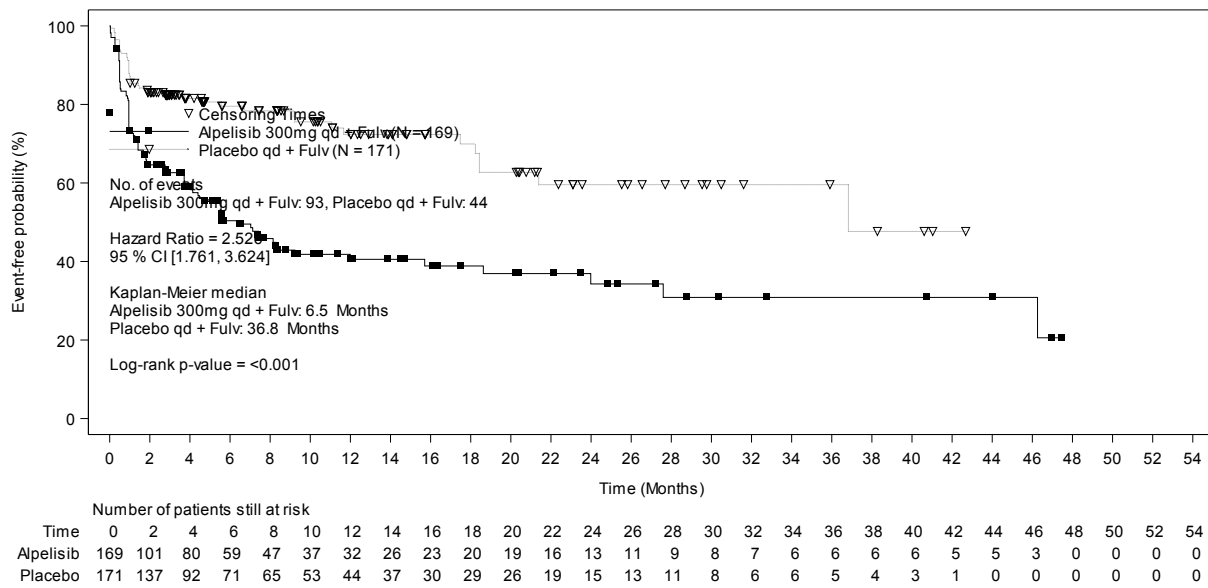


Abbildung 4-294: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Untersuchungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

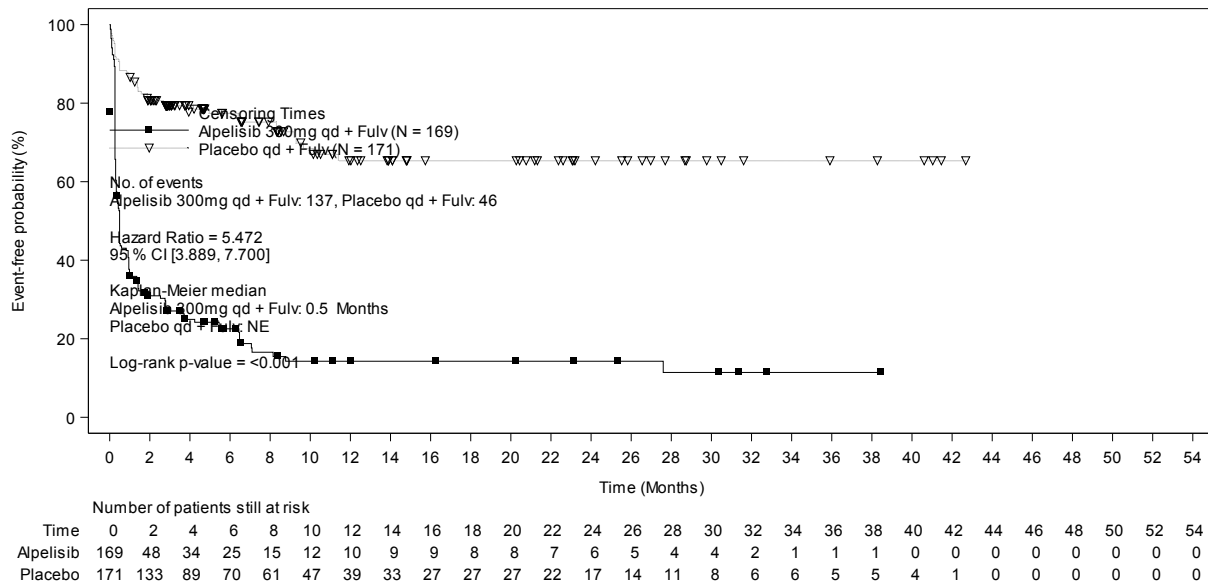


Abbildung 4-295: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

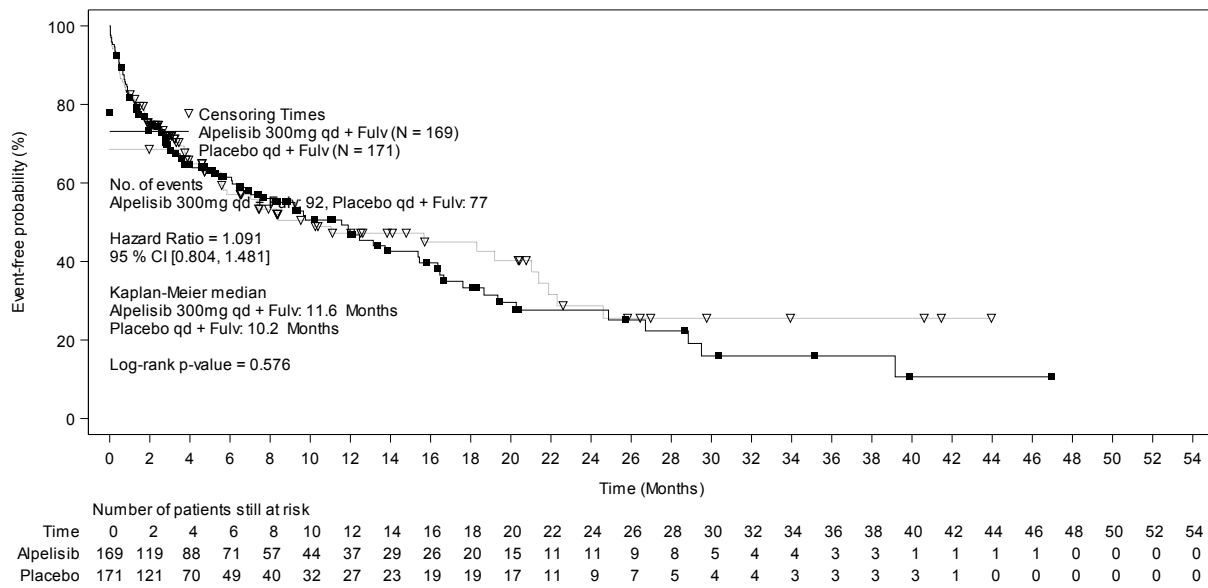


Abbildung 4-296: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

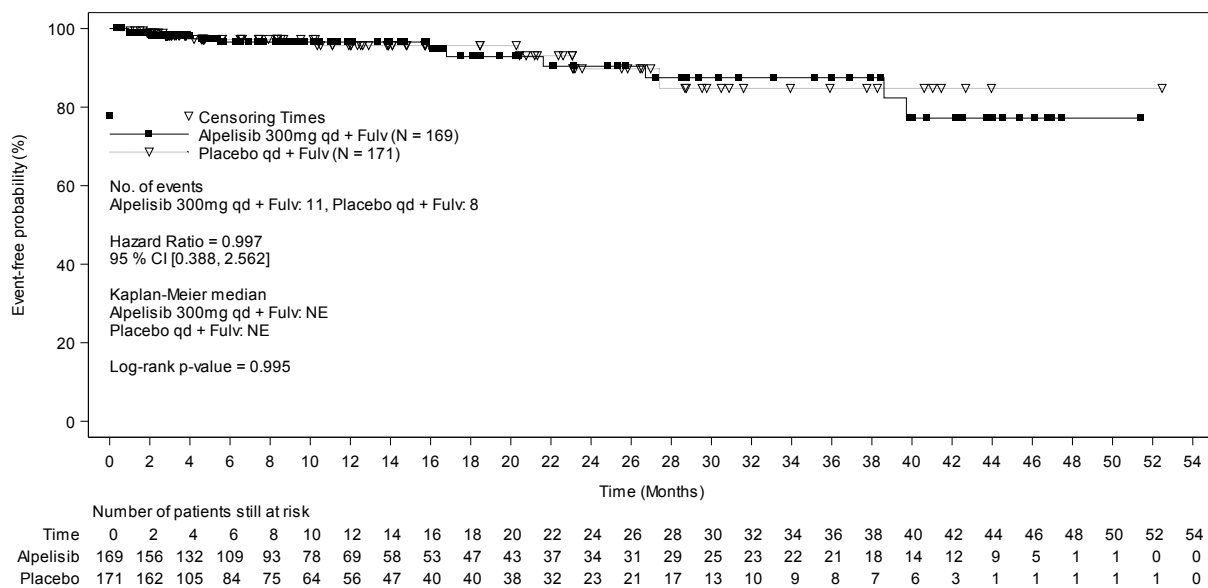


Abbildung 4-297: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

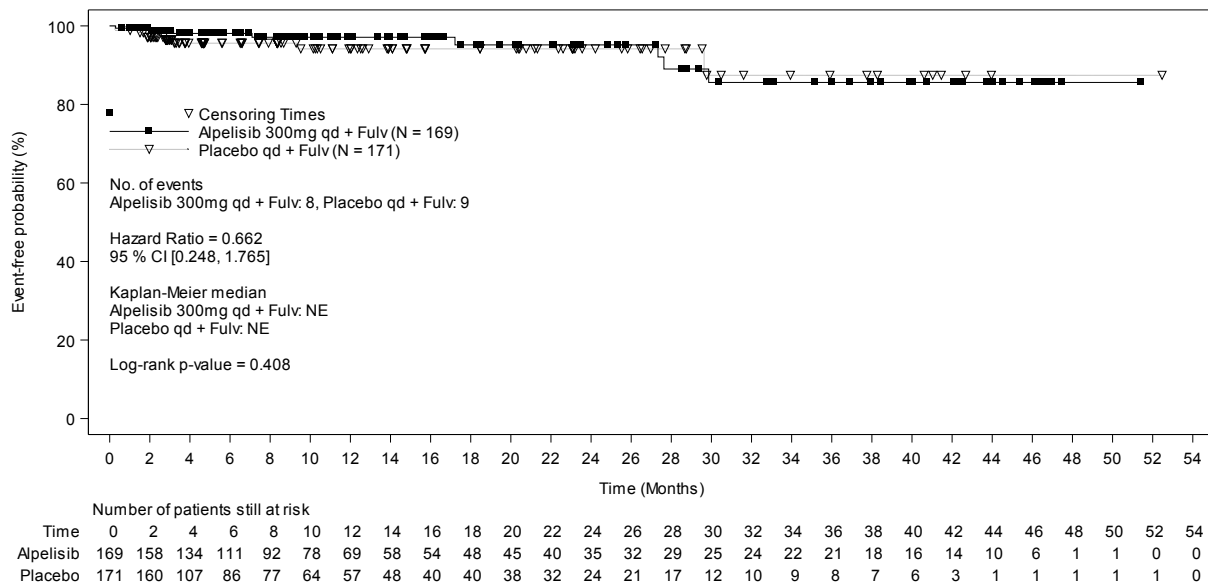


Abbildung 4-298: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

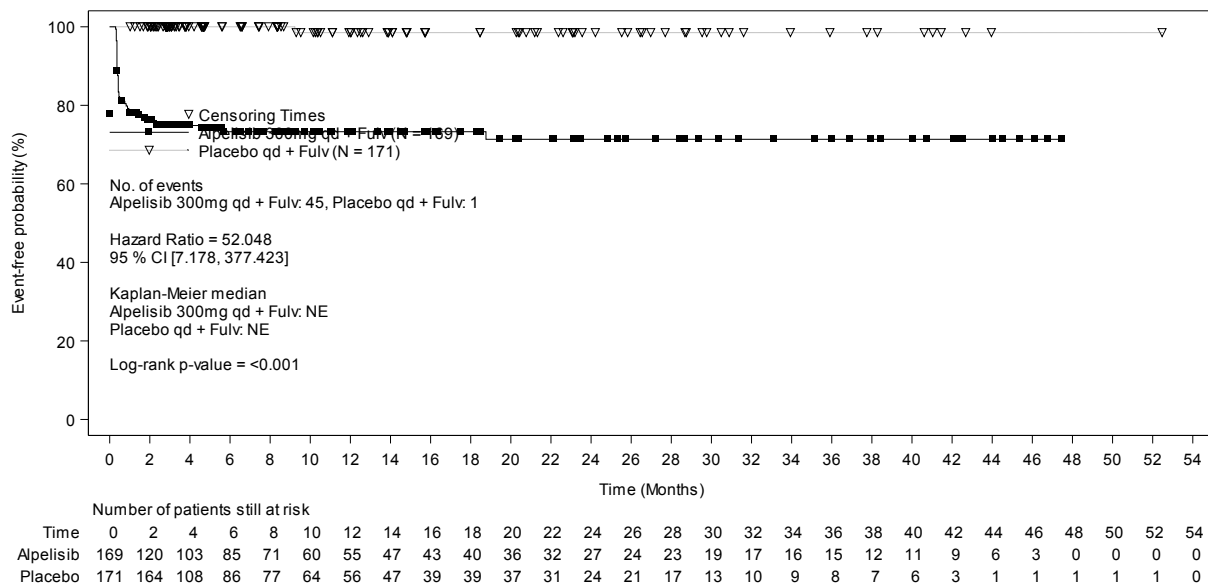


Abbildung 4-299: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

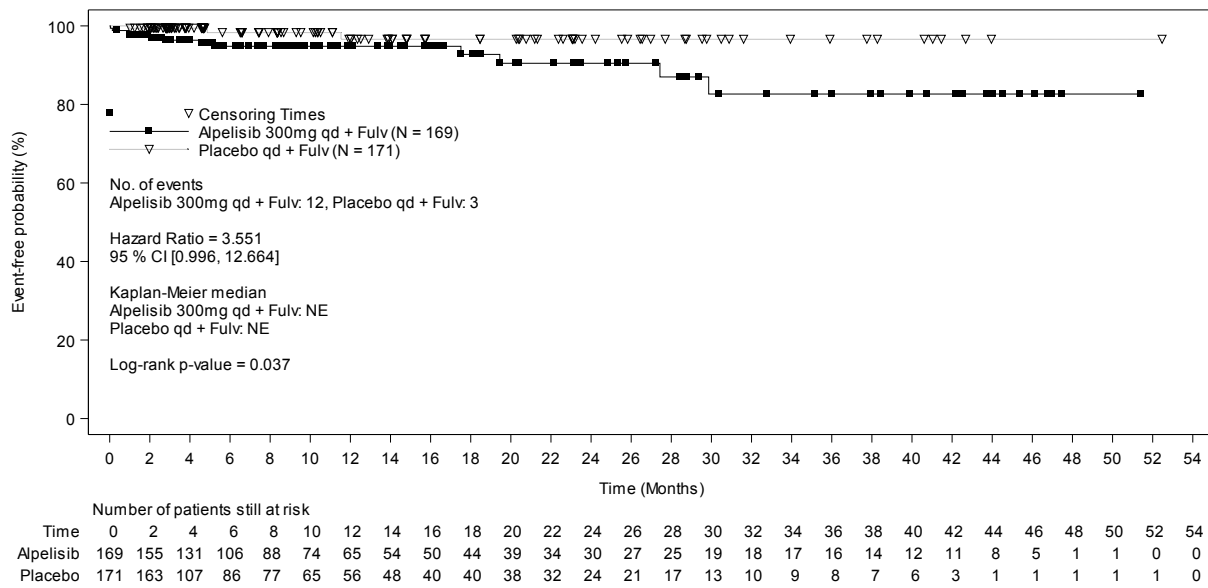


Abbildung 4-300: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Gefäßerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

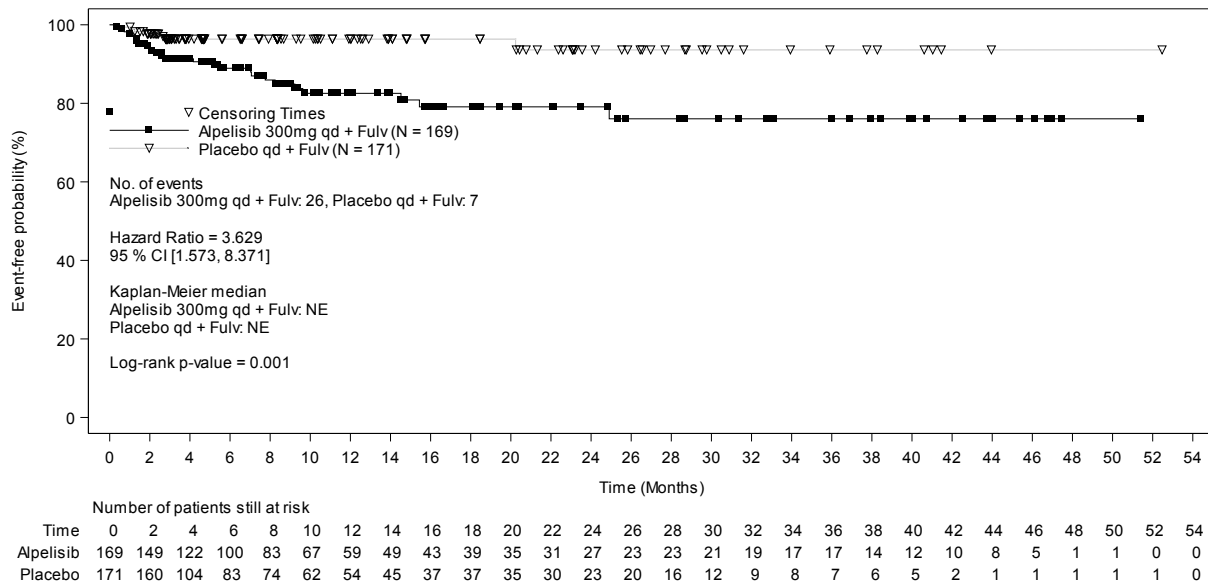


Abbildung 4-301: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

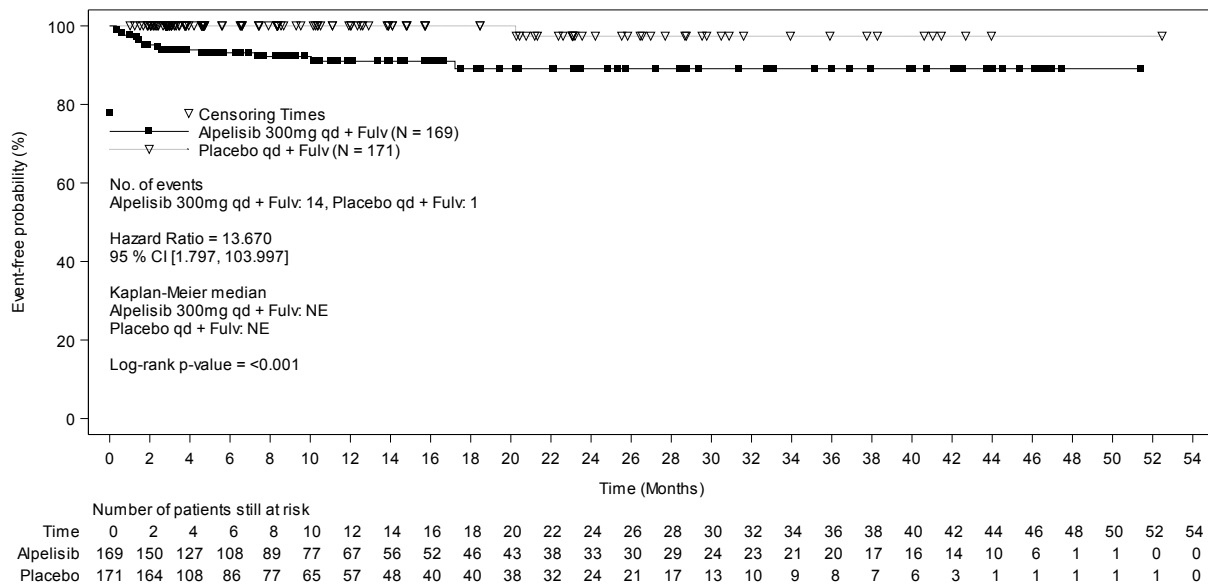


Abbildung 4-302: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

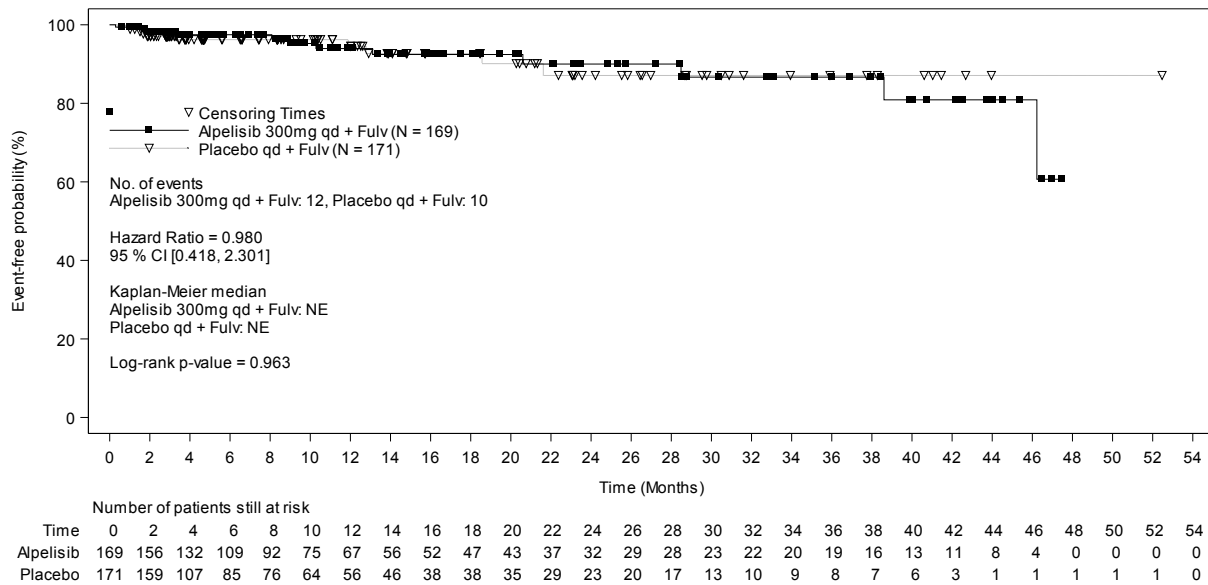


Abbildung 4-303: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

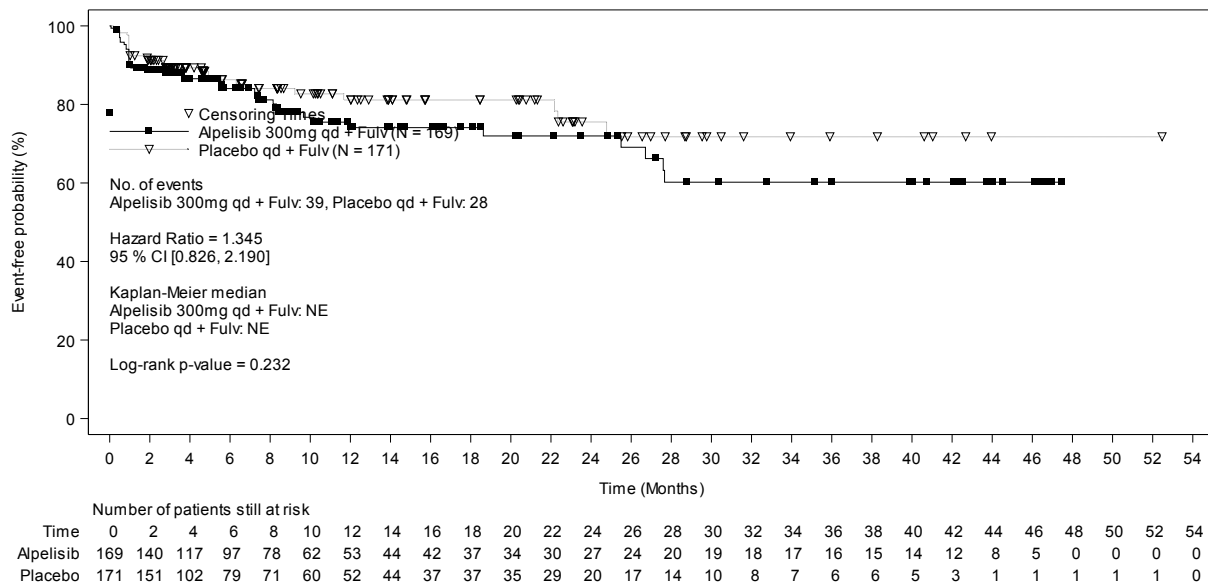


Abbildung 4-304: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Untersuchungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

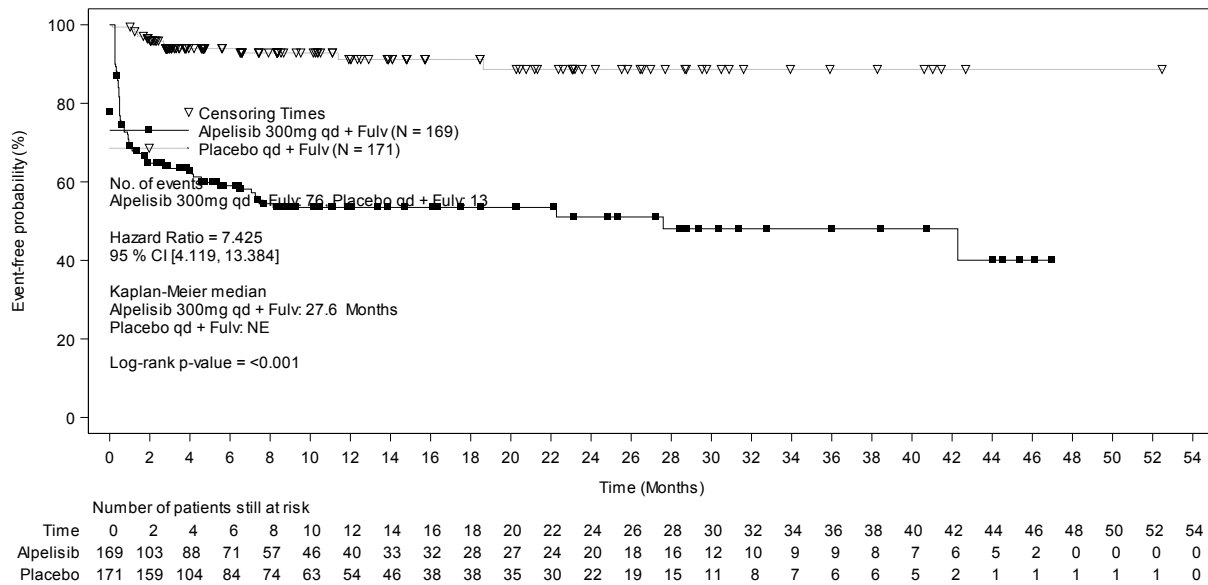


Abbildung 4-305: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

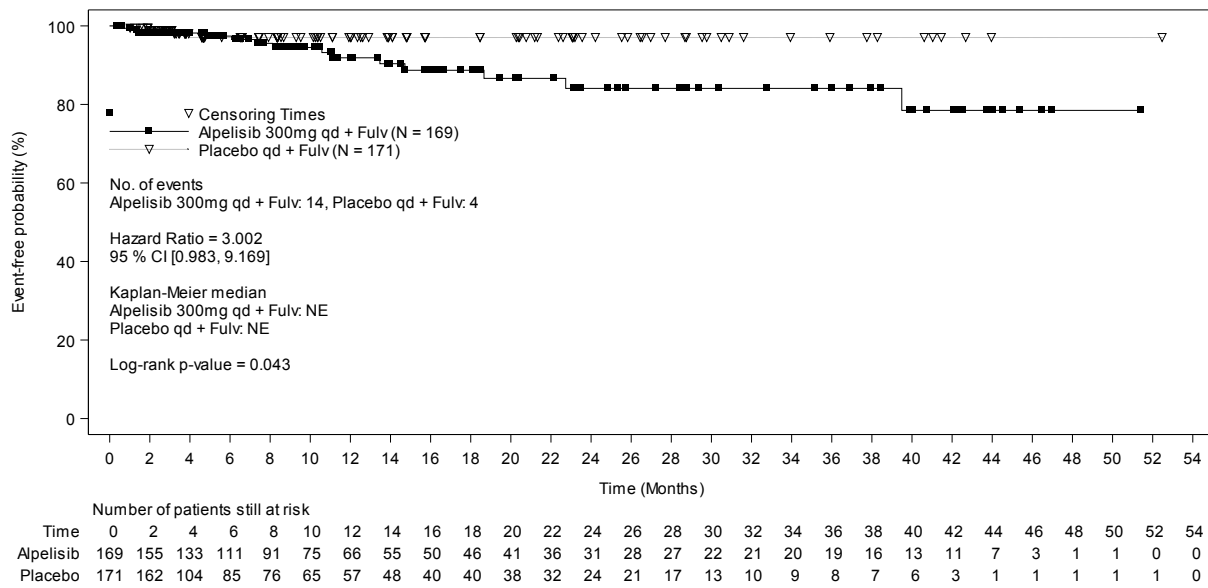


Abbildung 4-306: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

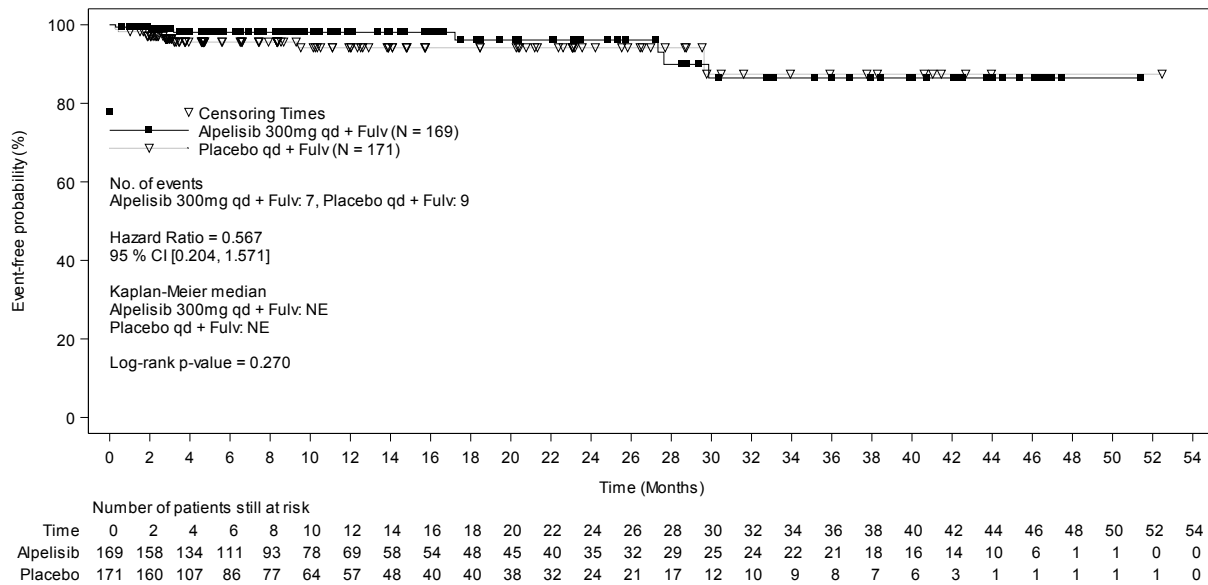


Abbildung 4-307: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC, schwerwiegende UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

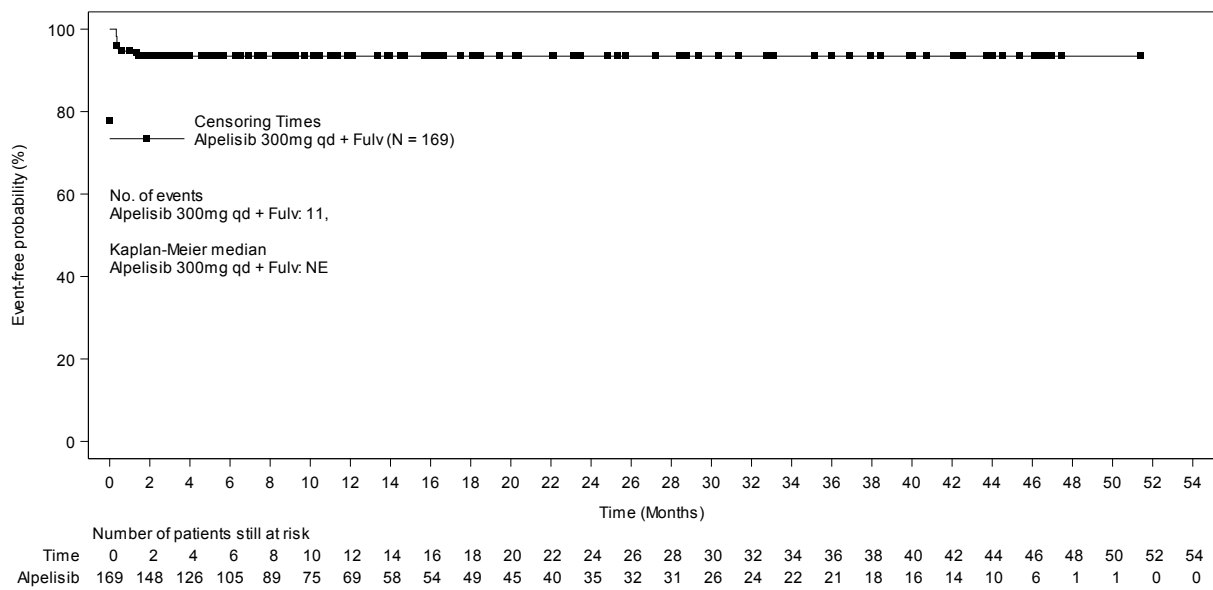


Abbildung 4-308: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, schwerwiegende UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

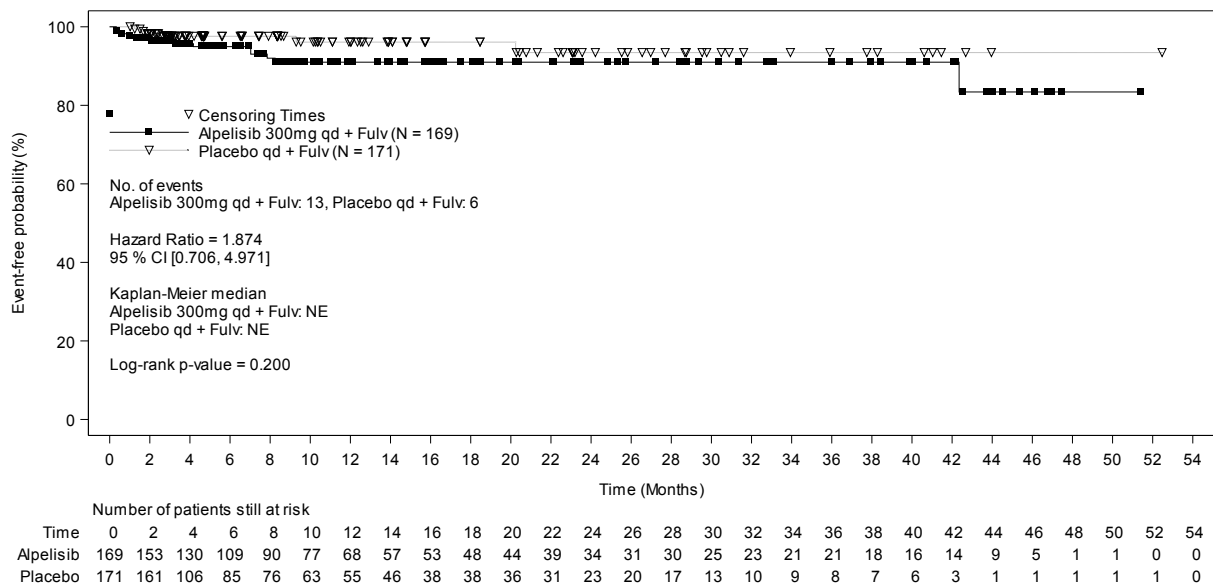


Abbildung 4-309: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gastrointestinale Erkrankungen (SOC, schwerwiegende UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

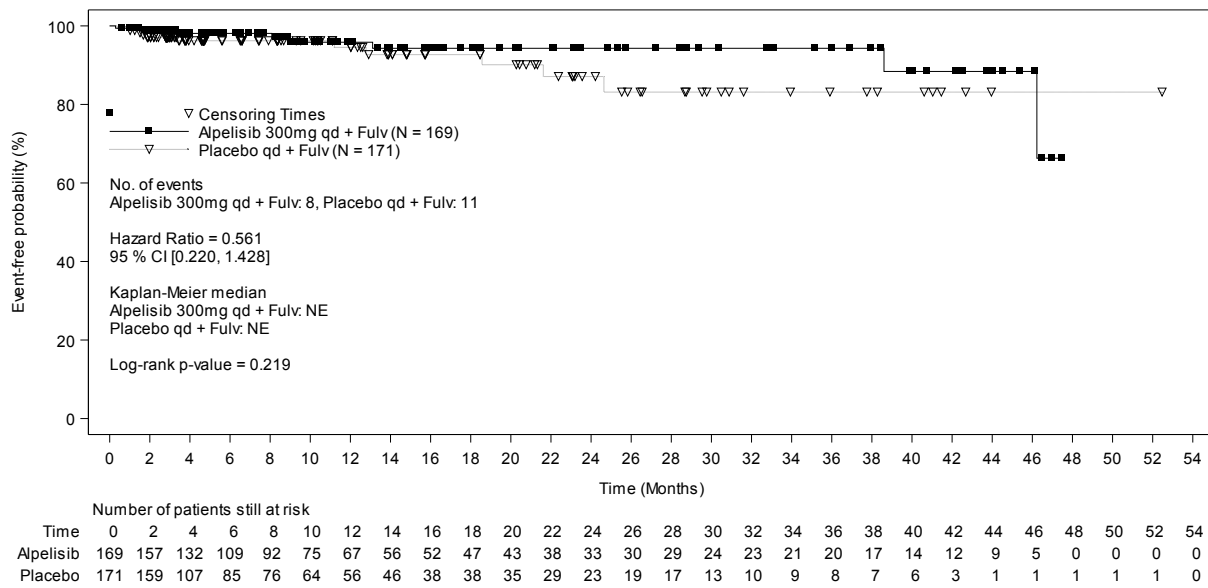


Abbildung 4-310: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwerwiegende UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

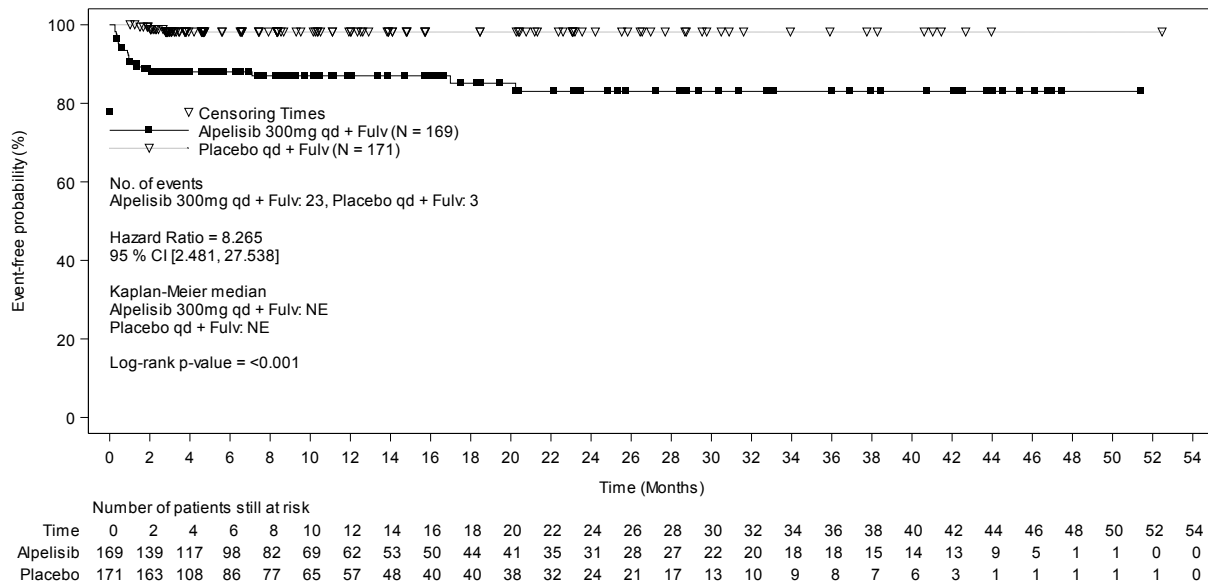


Abbildung 4-311: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwerwiegende UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

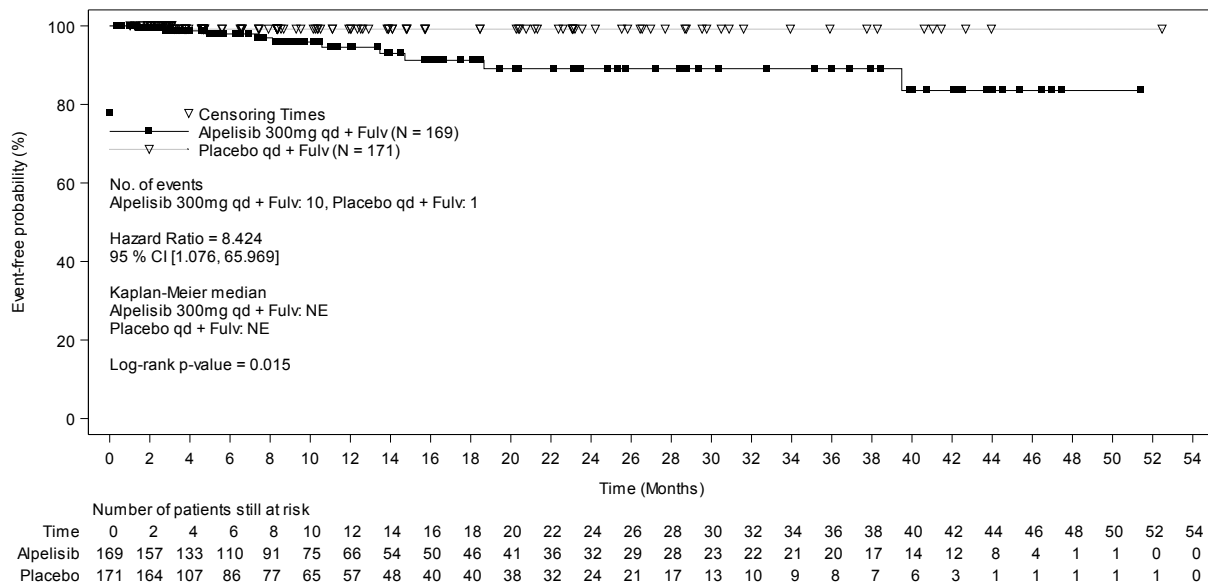


Abbildung 4-312: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC, schwerwiegende UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

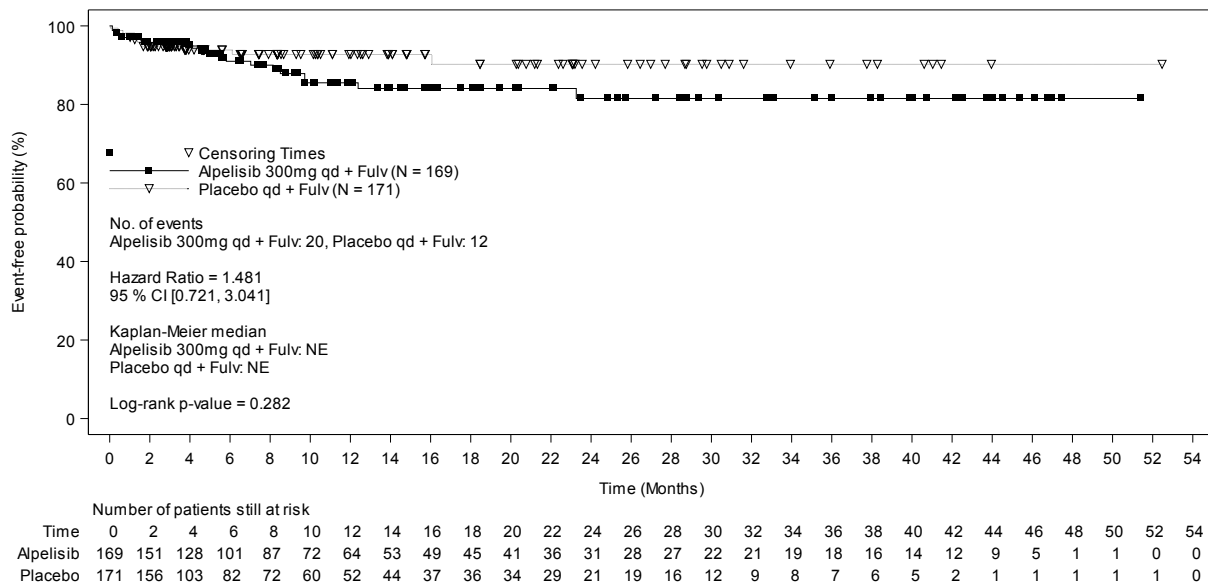


Abbildung 4-313: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Bauchschmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

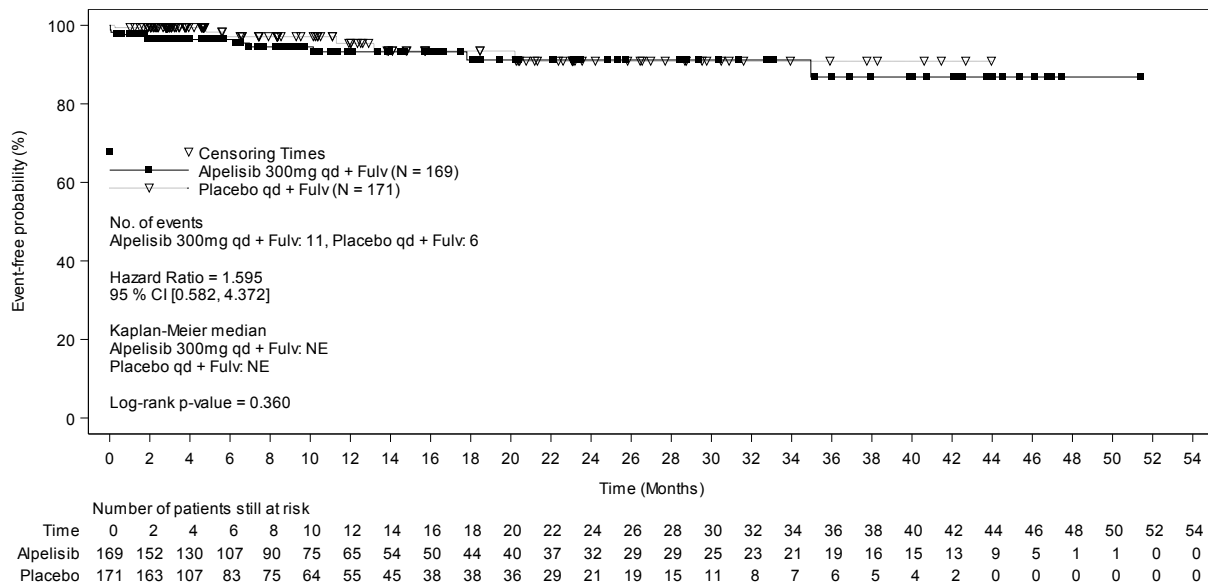


Abbildung 4-314: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Oberbauchschmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

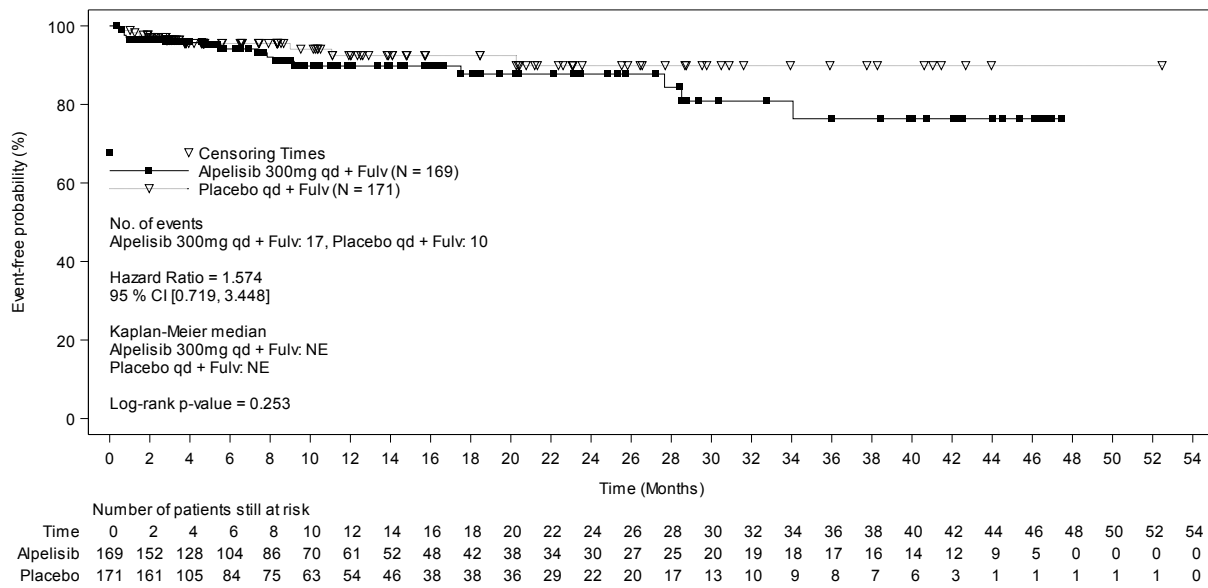


Abbildung 4-315: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Alanin-Aminotransferase erhöht (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

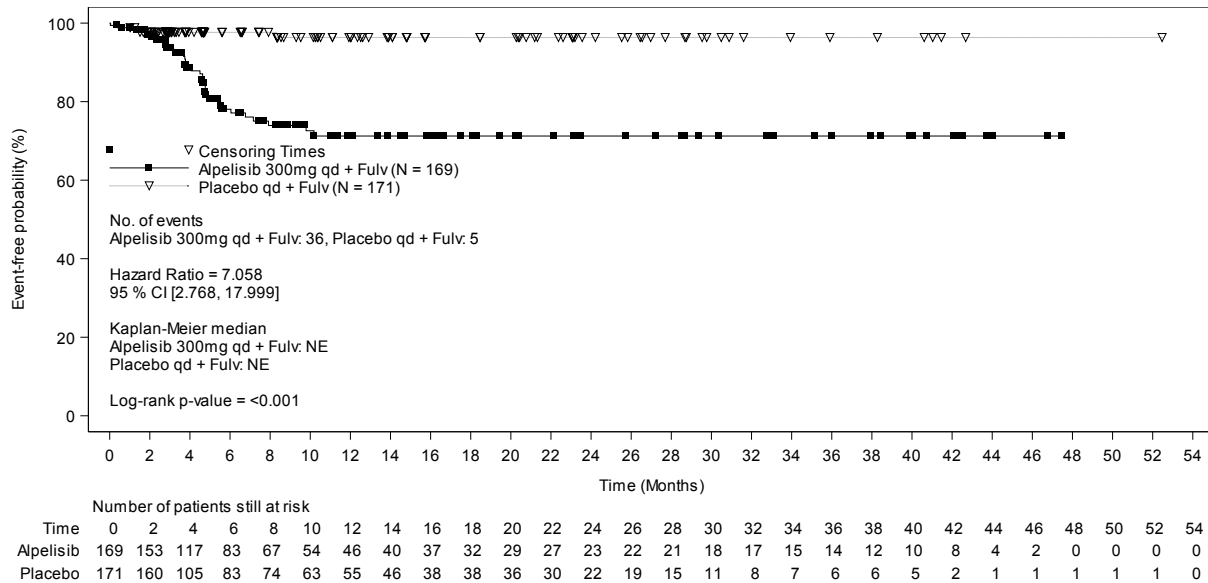


Abbildung 4-316: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Alopezie (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

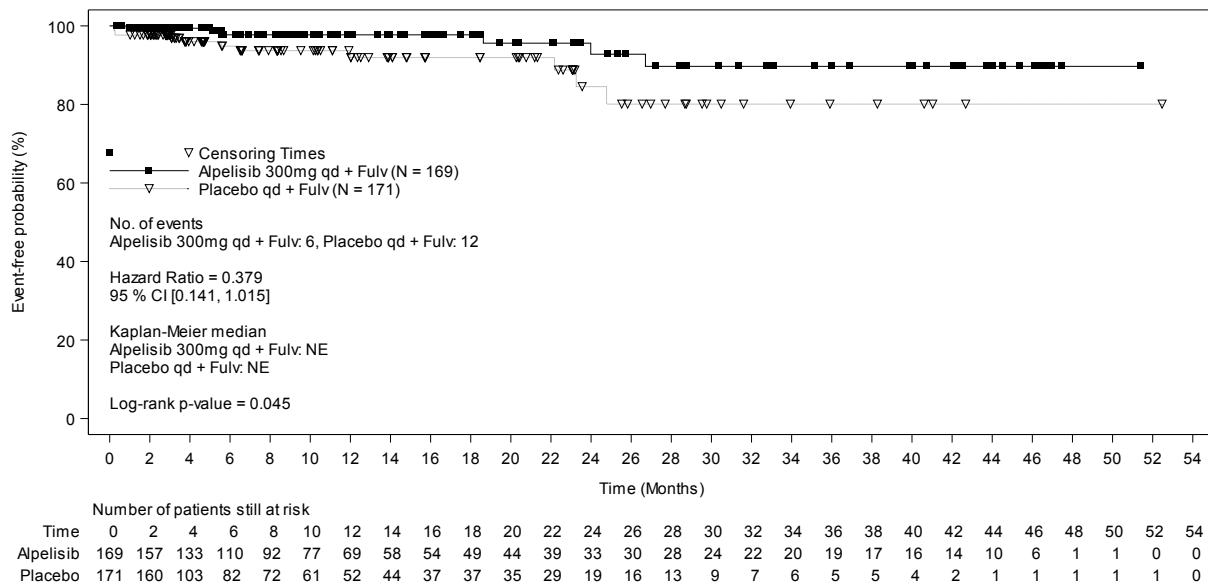


Abbildung 4-317: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Amylase erhöht (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

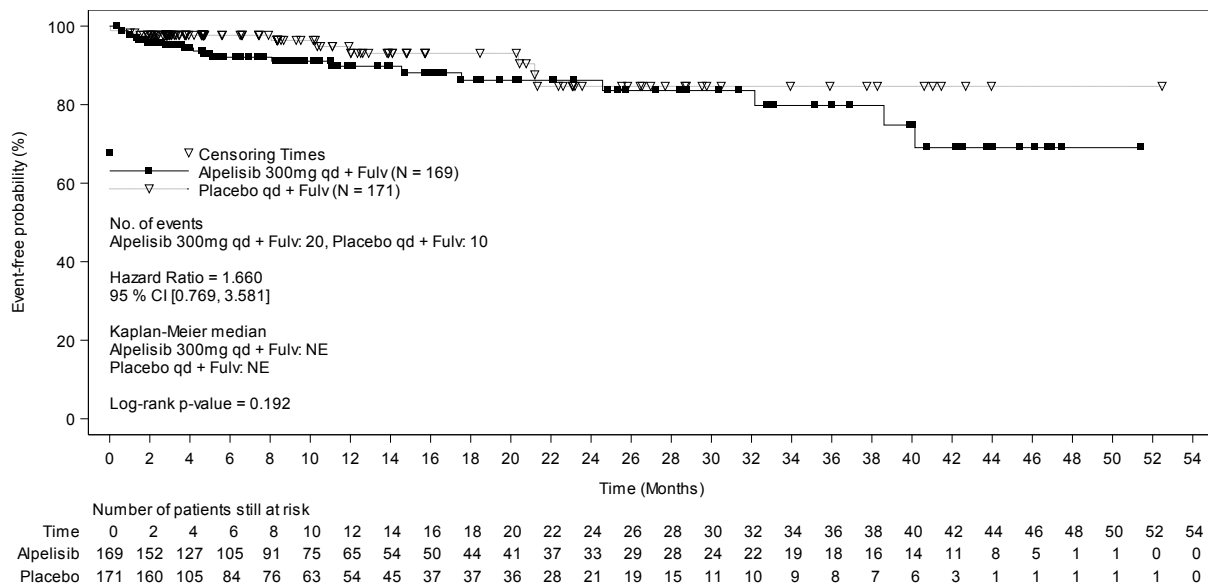


Abbildung 4-318: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Anämie (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

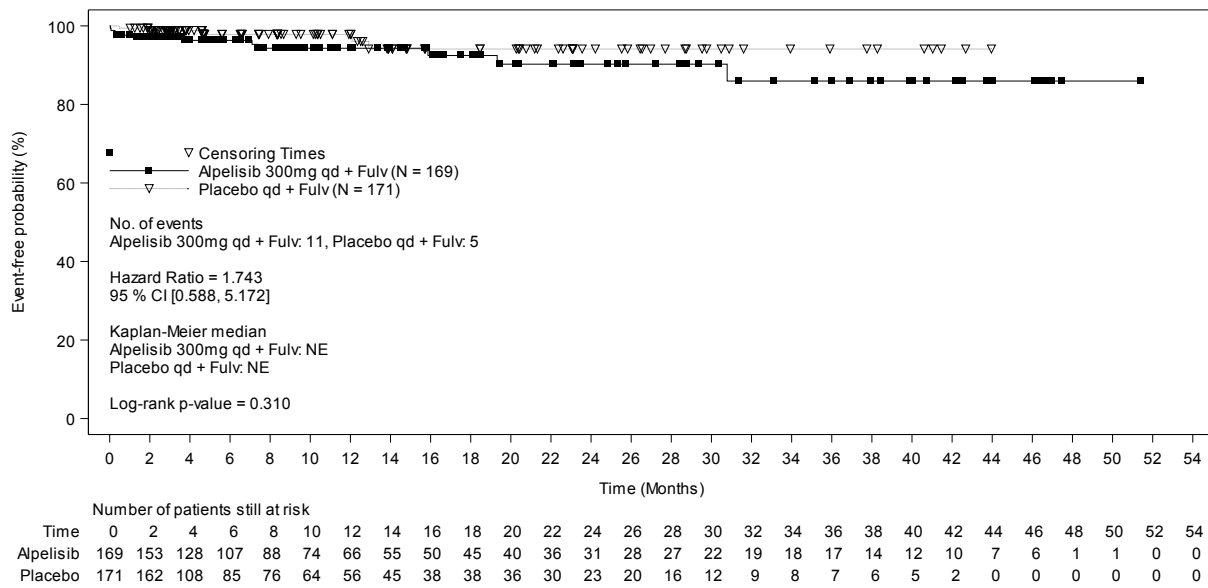


Abbildung 4-319: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Ängstlichkeit (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

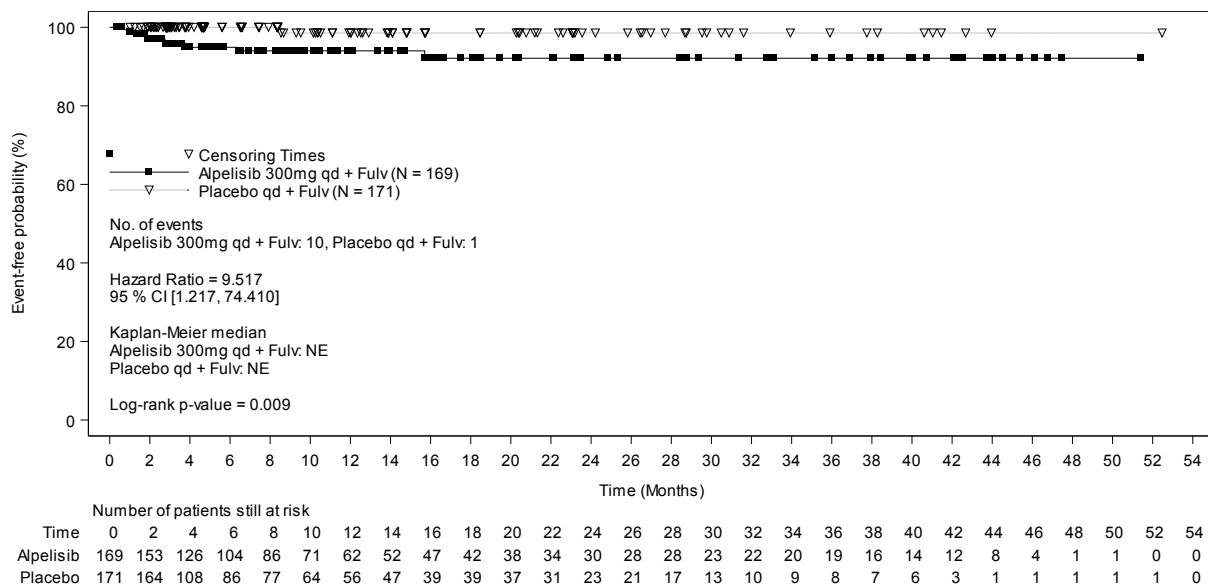


Abbildung 4-320: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Aphthöse Ulzeration (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

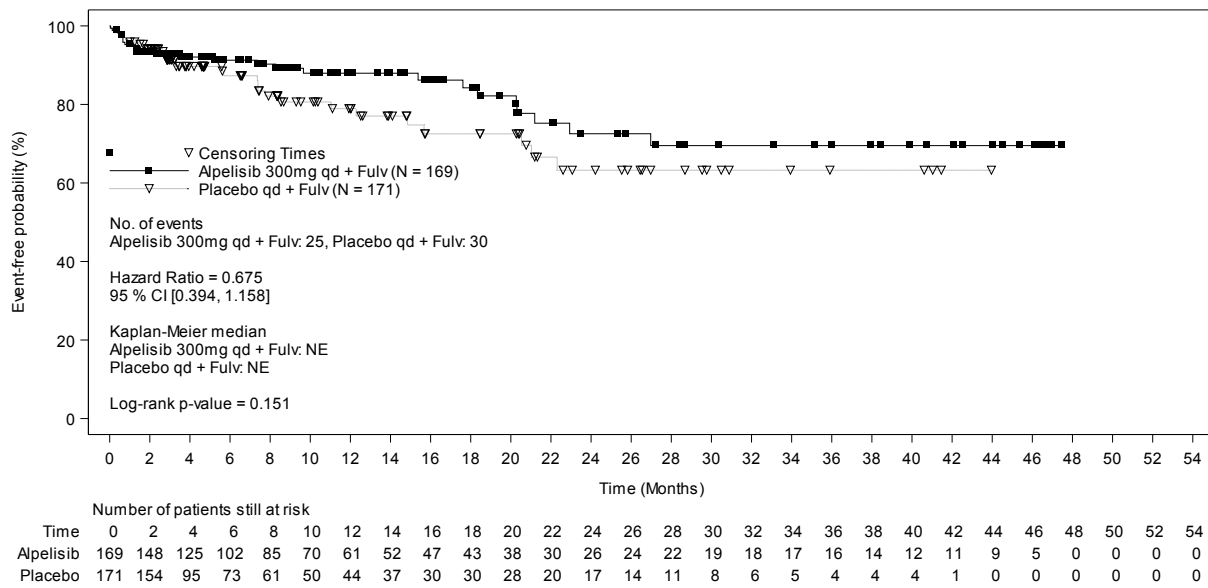


Abbildung 4-321: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gelenkschmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

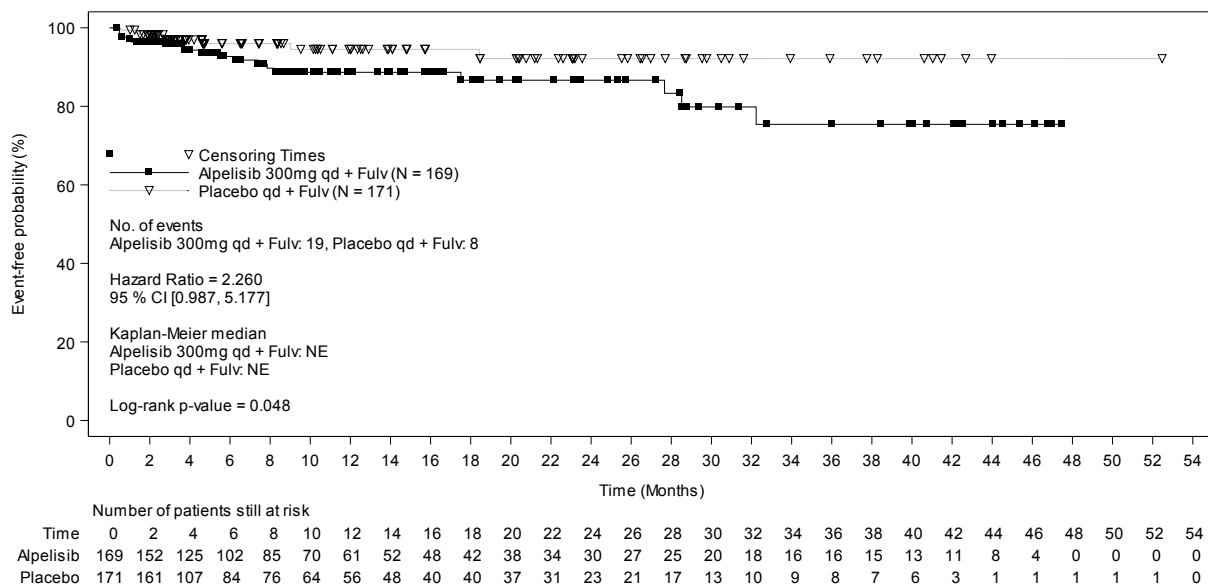


Abbildung 4-322: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Aspartat-Aminotransferase erhöht (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

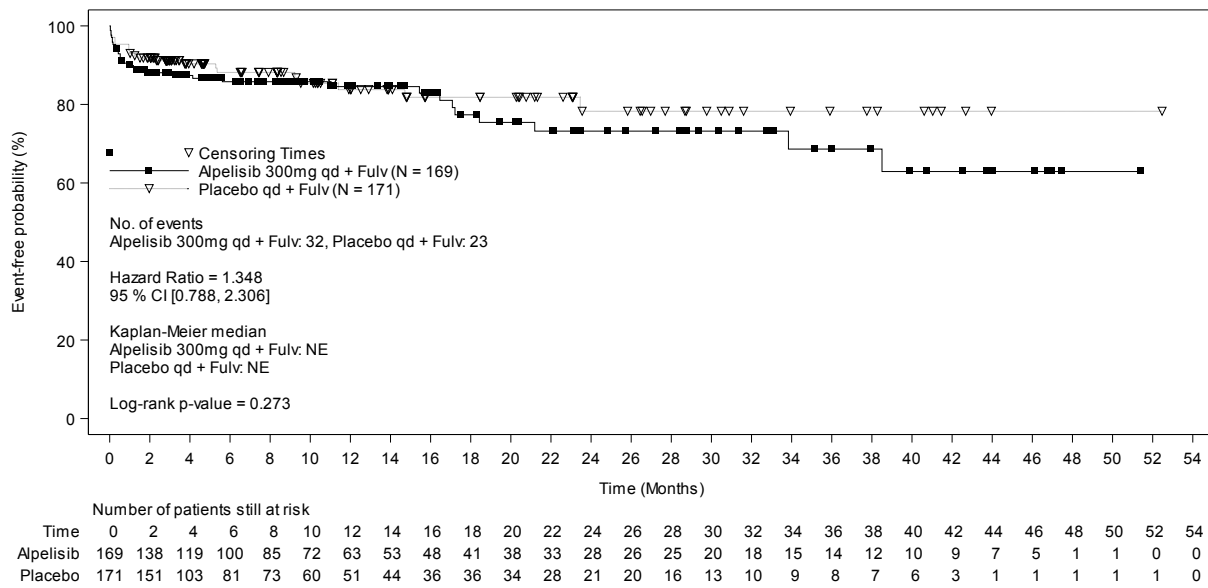


Abbildung 4-323: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Asthenie/Schwäche (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

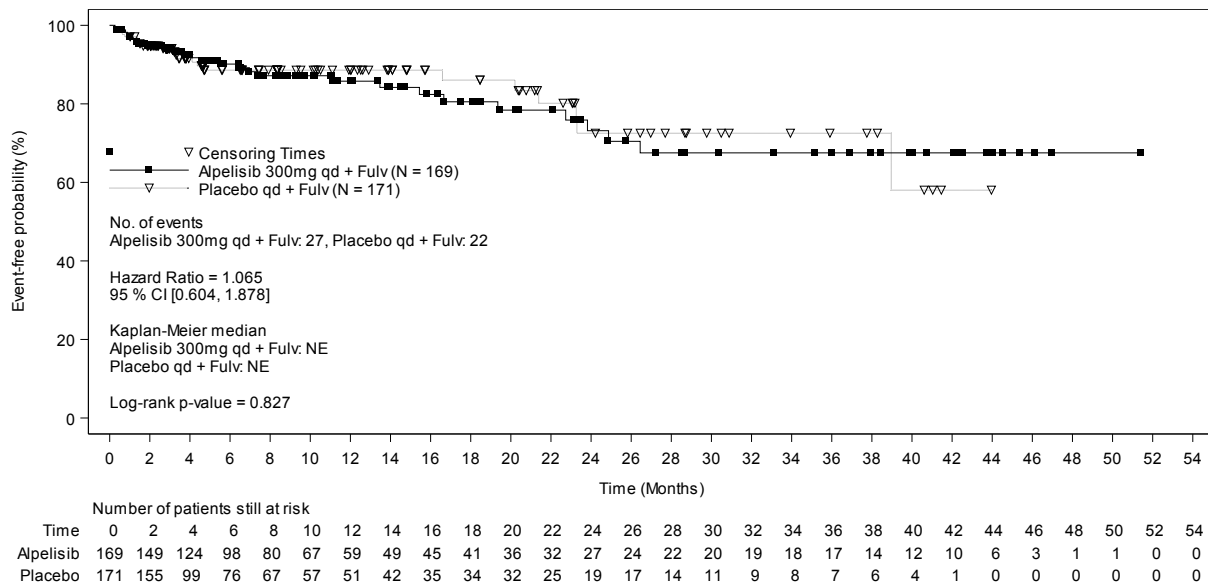


Abbildung 4-324: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Rückenschmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

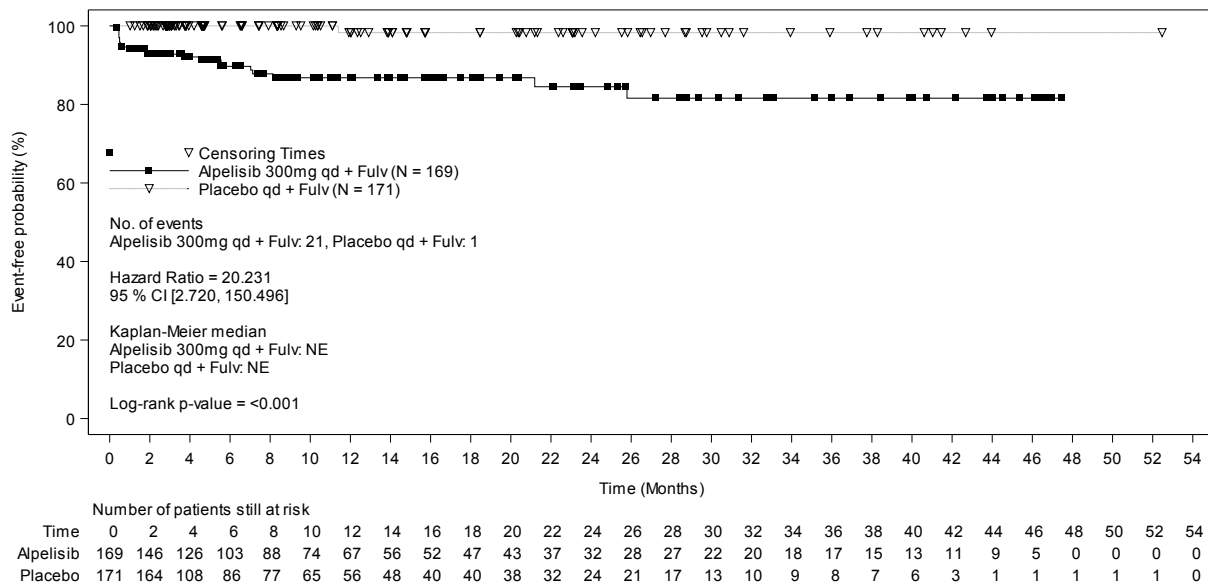


Abbildung 4-325: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Serumkreatinin erhöht (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

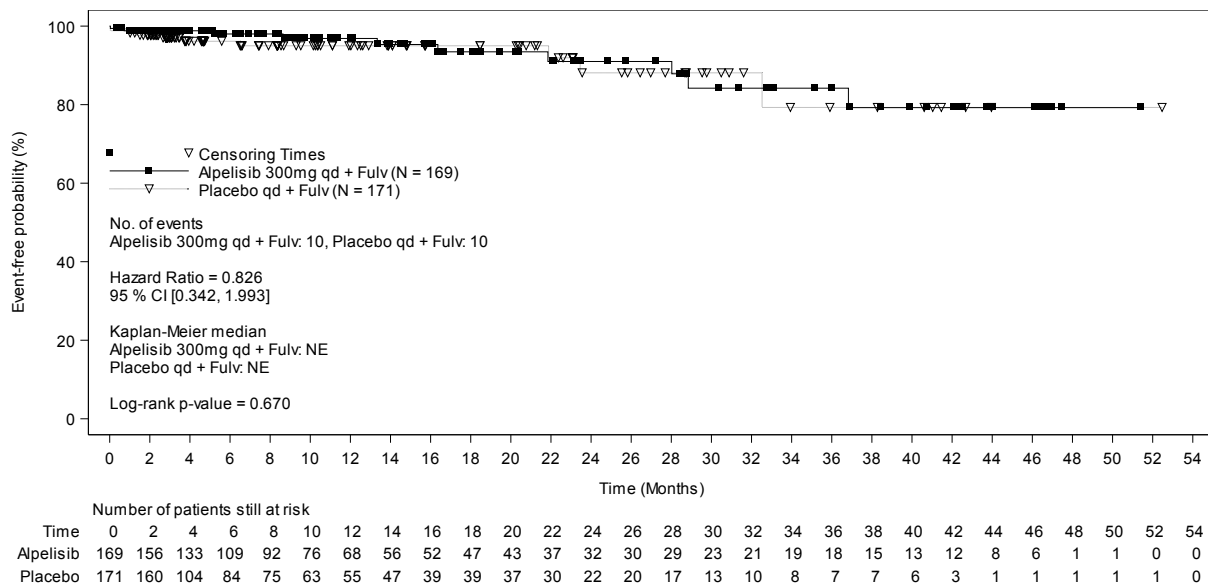


Abbildung 4-326: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Knochenschmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

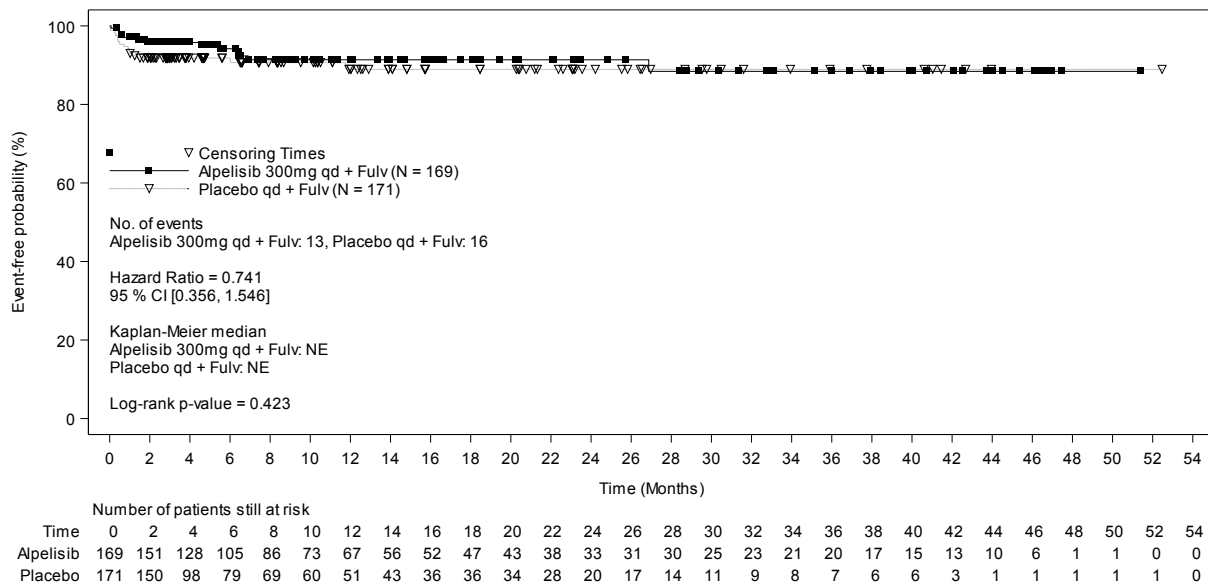


Abbildung 4-327: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Obstipation (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

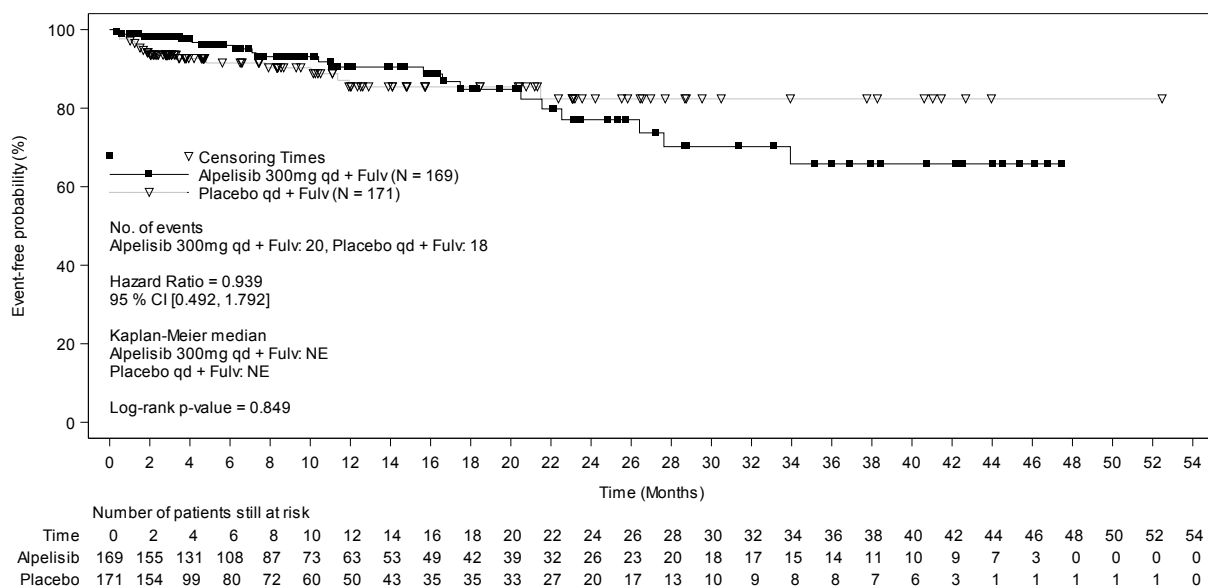


Abbildung 4-328: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Husten (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

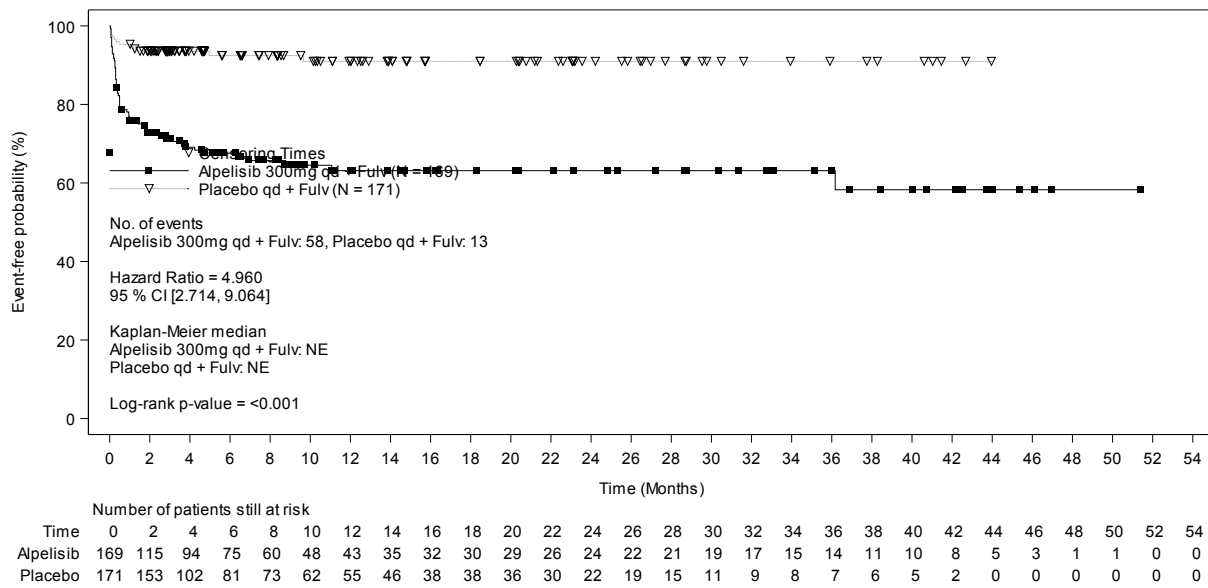


Abbildung 4-329: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Appetitabnahme (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

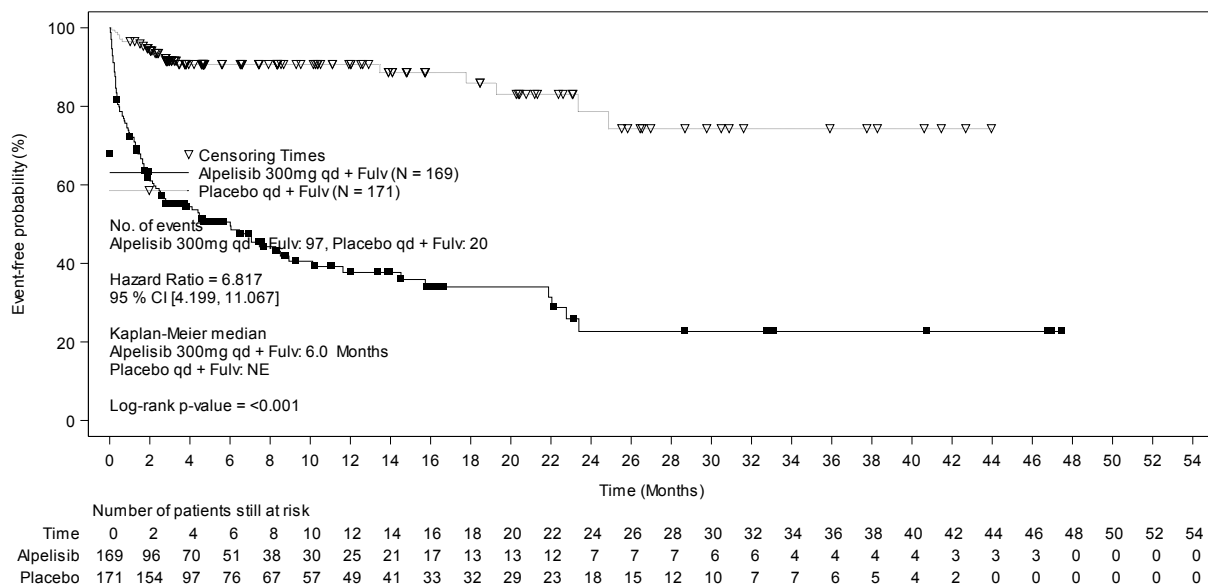


Abbildung 4-330: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Diarrhoe (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

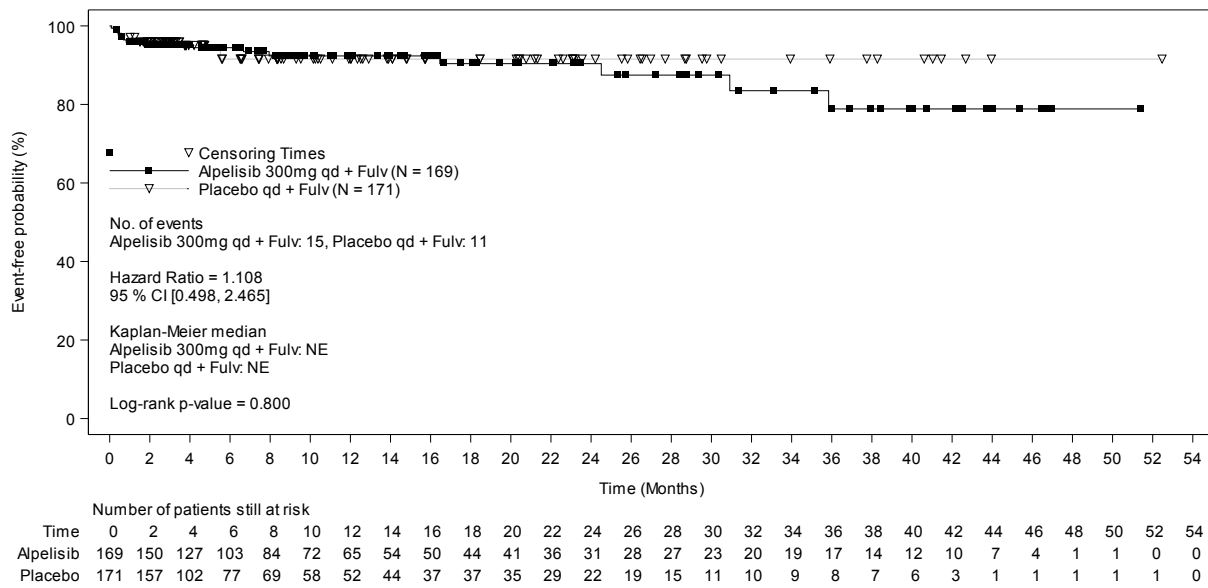


Abbildung 4-331: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwindel (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

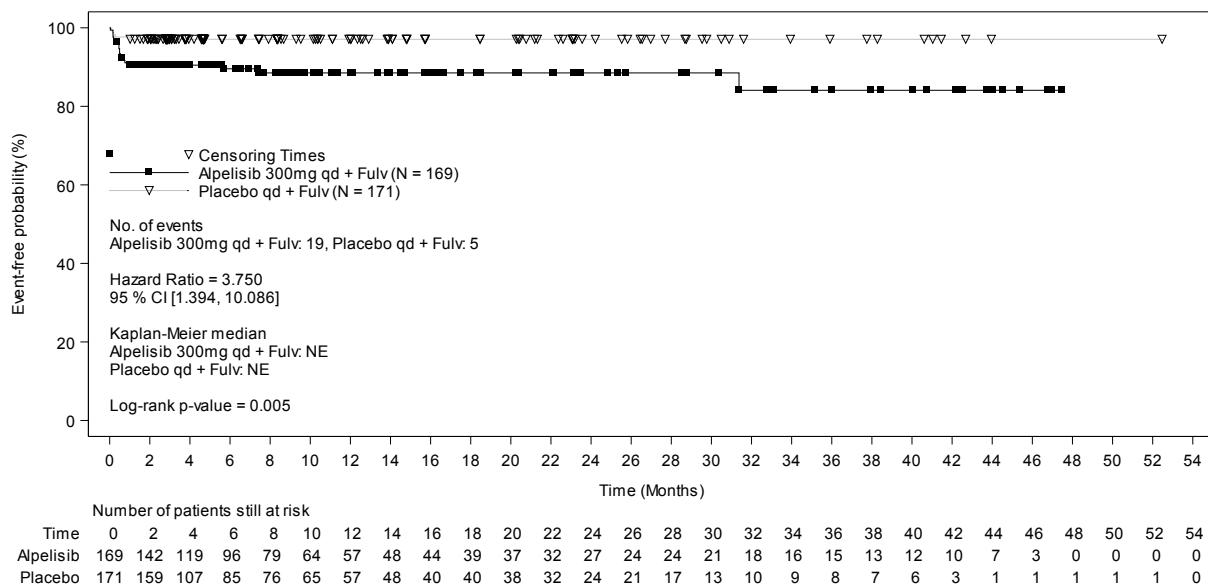


Abbildung 4-332: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Mundtrockenheit (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

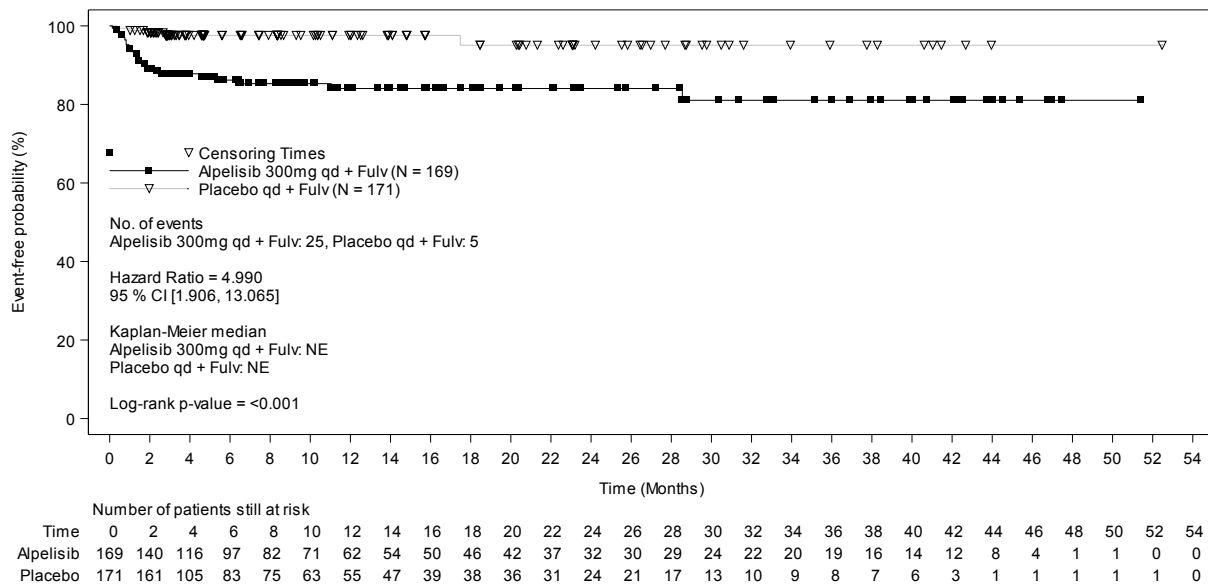


Abbildung 4-333: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Trockene Haut (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

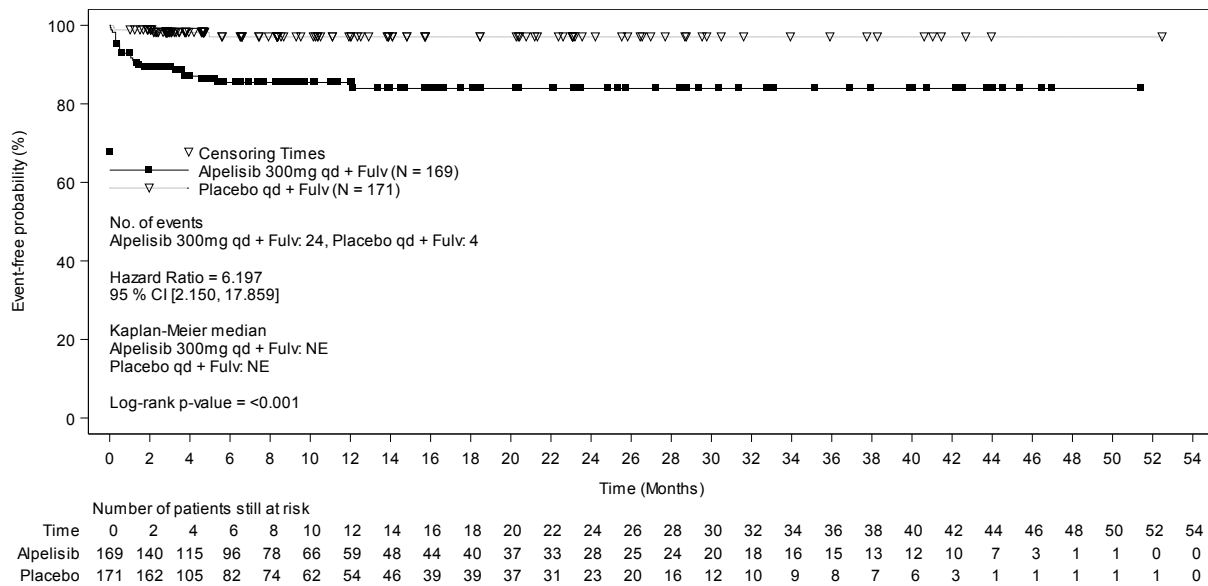


Abbildung 4-334: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Geschmackssinnstörung (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

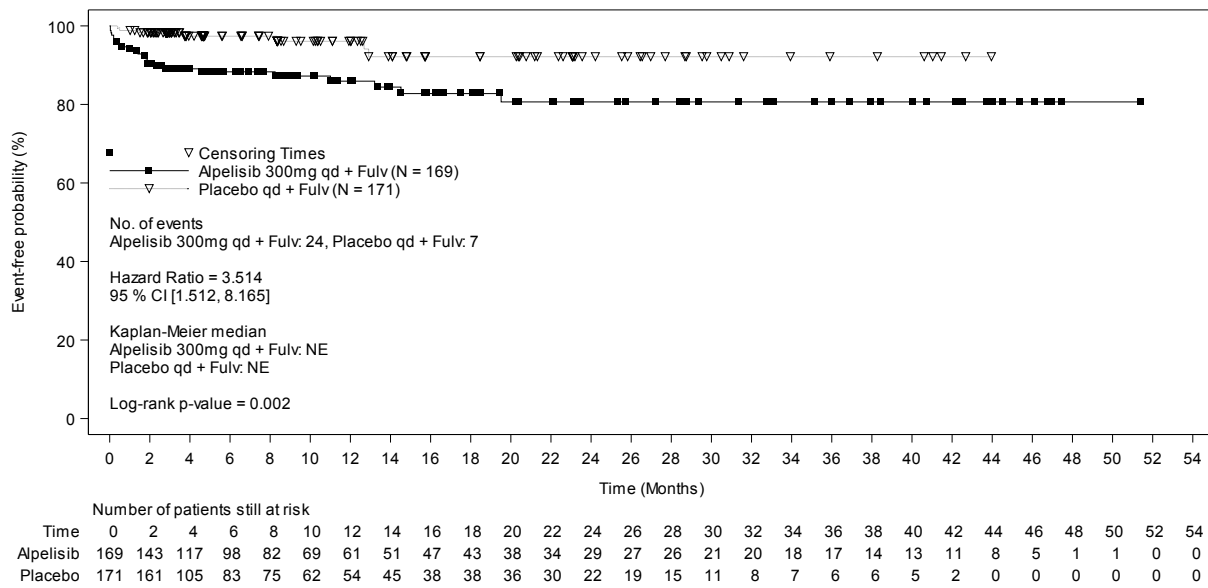


Abbildung 4-335: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Dyspepsie/Verdauungsstörungen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

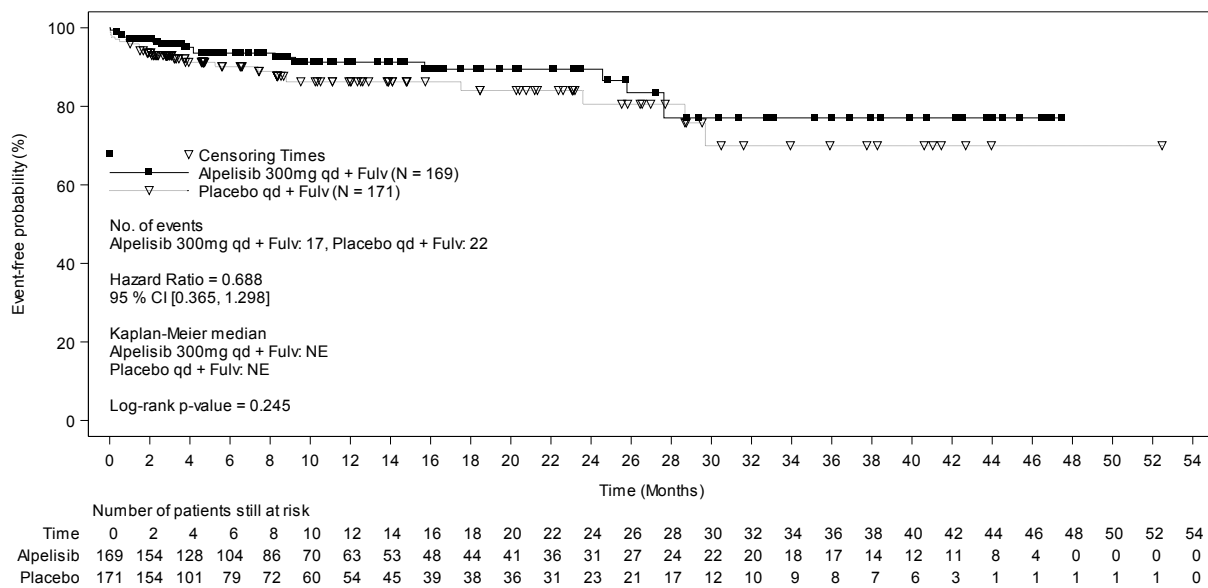


Abbildung 4-336: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Dyspnoe (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

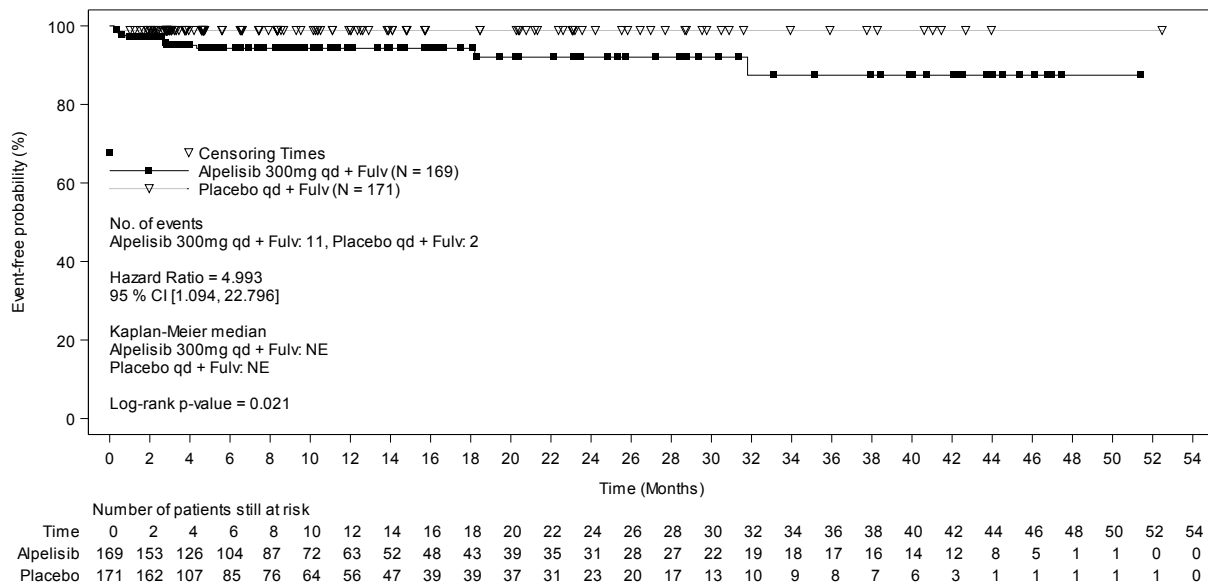


Abbildung 4-337: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erythem (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

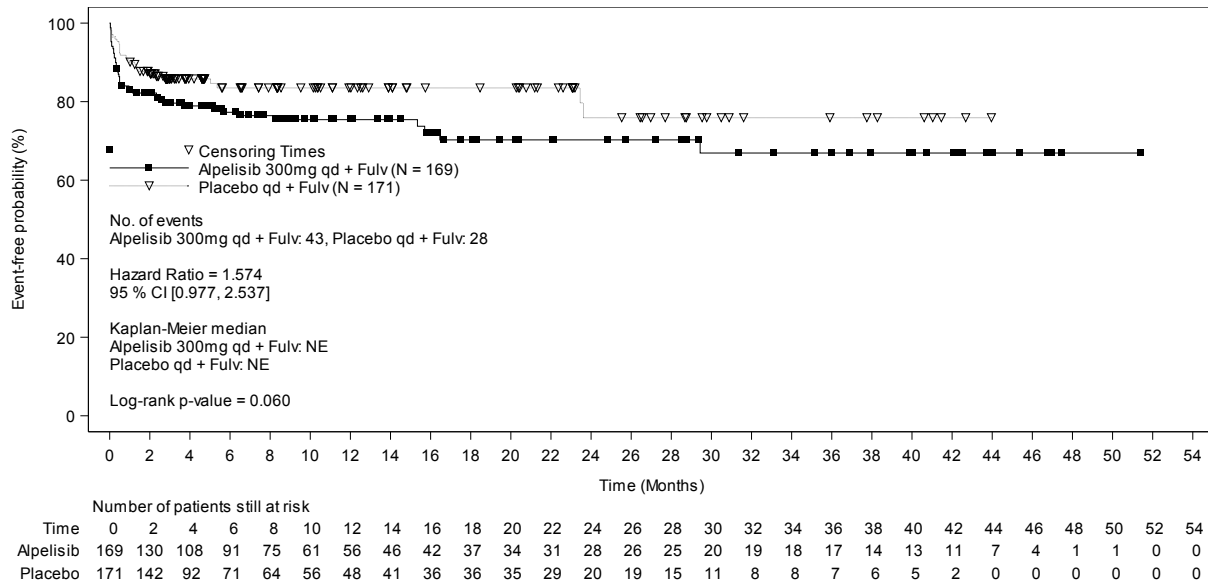


Abbildung 4-338: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Fatigue (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

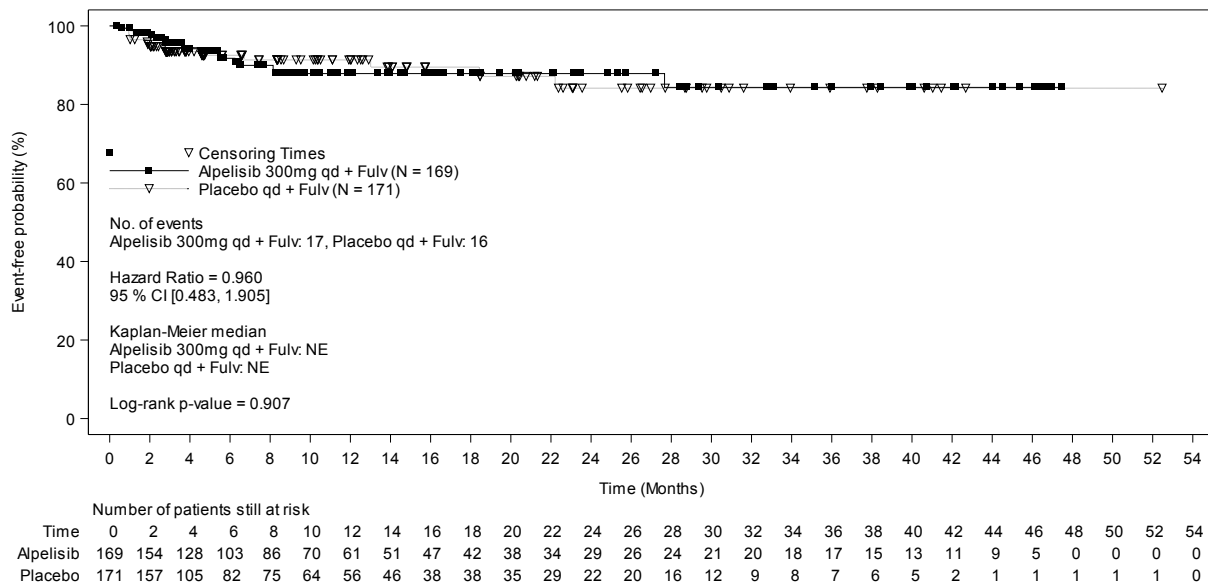


Abbildung 4-339: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gamma-Glutamyltransferase erhöht (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

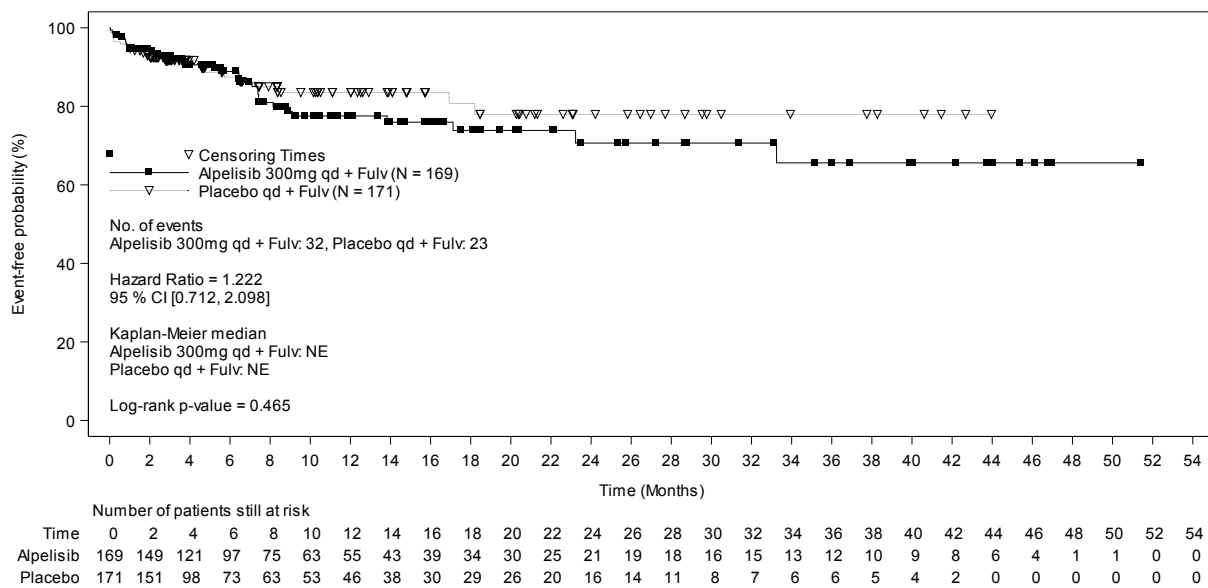


Abbildung 4-340: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Kopfschmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

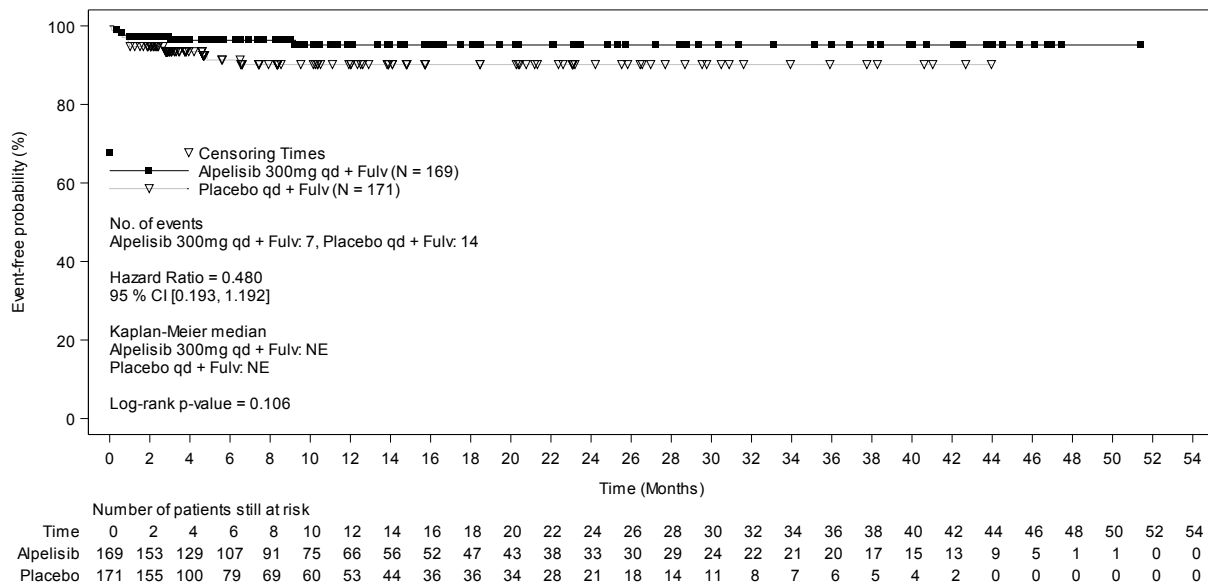


Abbildung 4-341: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Aufsteigende Hitze (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

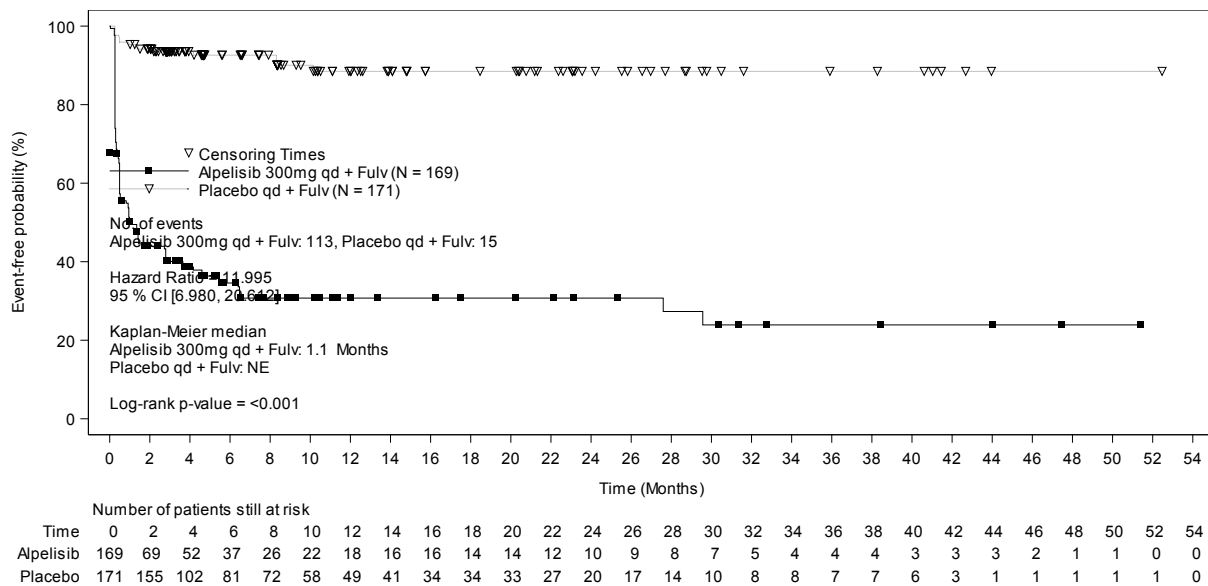


Abbildung 4-342: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hyperglykämie (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

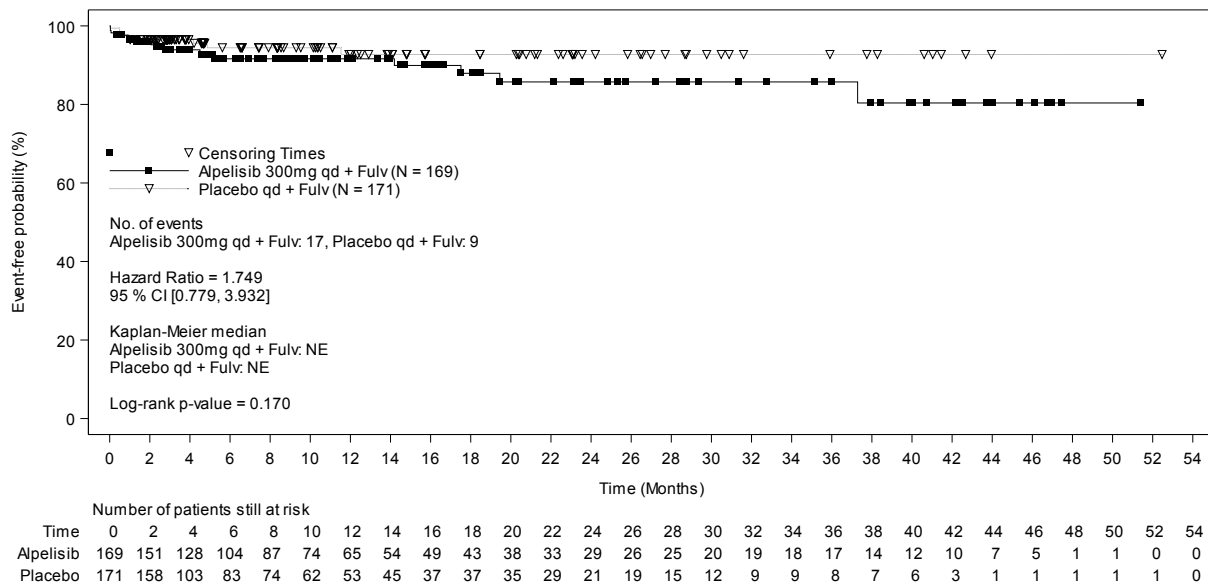


Abbildung 4-343: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hypertonie (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

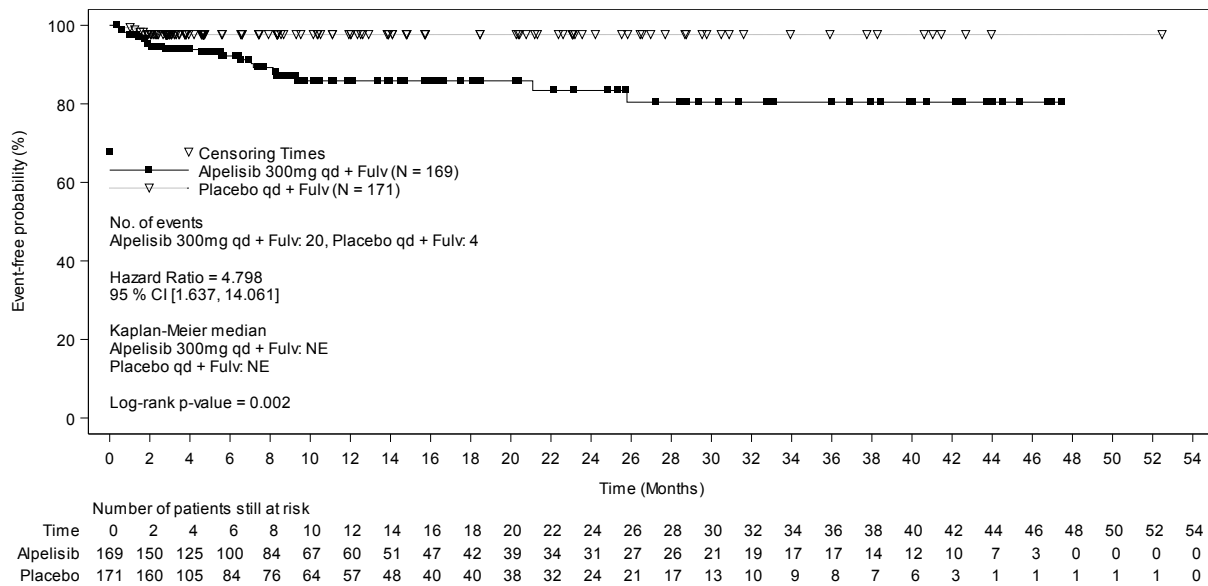


Abbildung 4-344: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hypokalämie (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

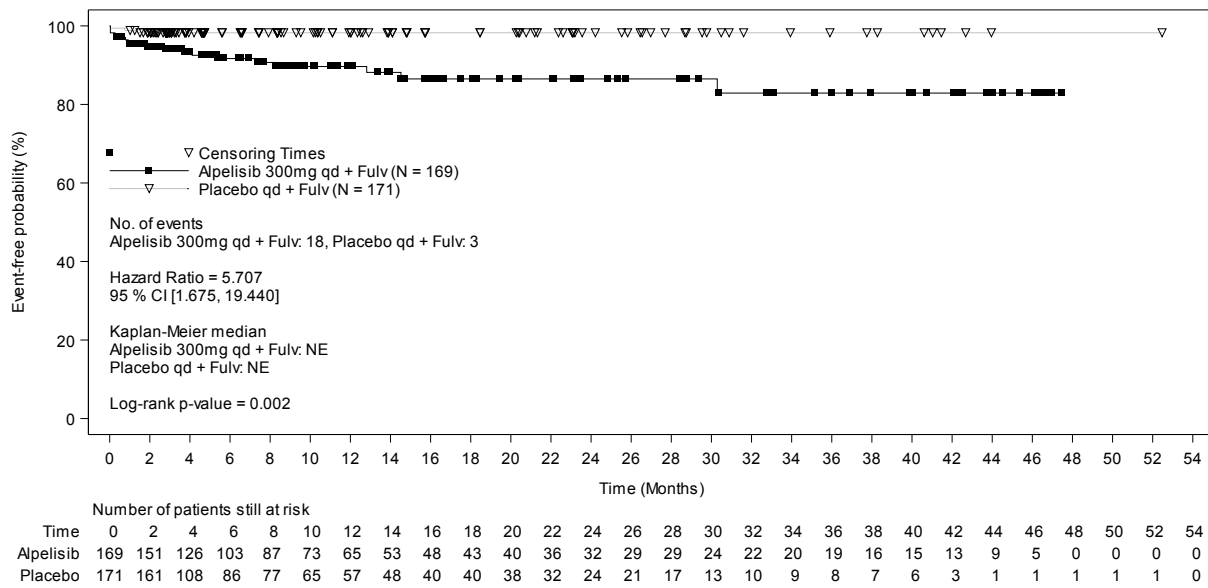


Abbildung 4-345: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schlaflosigkeit (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

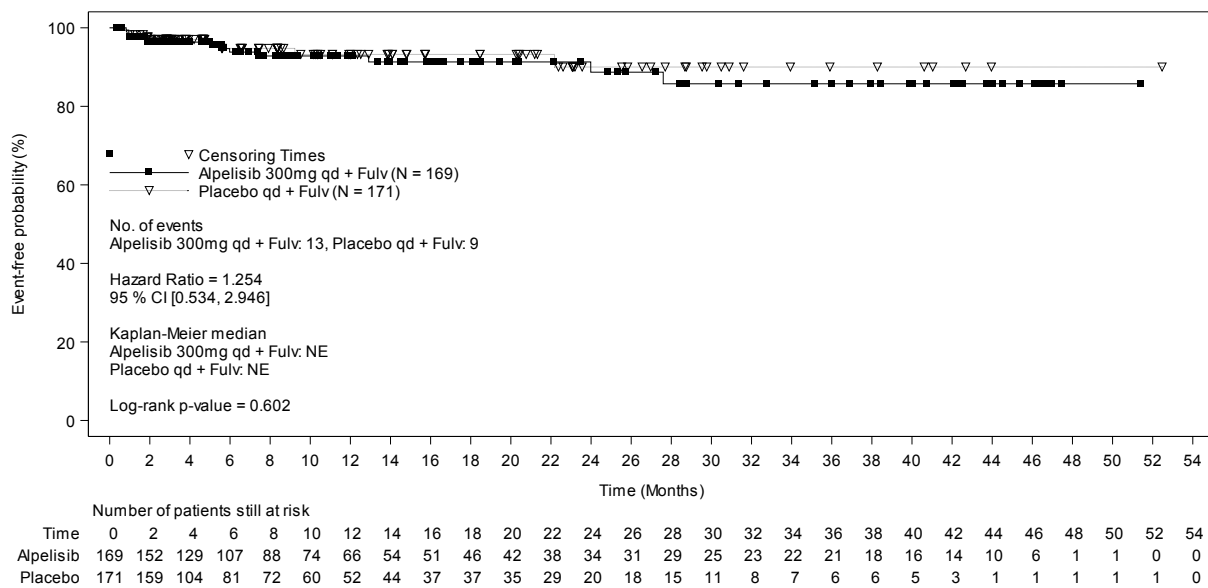


Abbildung 4-346: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Lipase erhöht (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

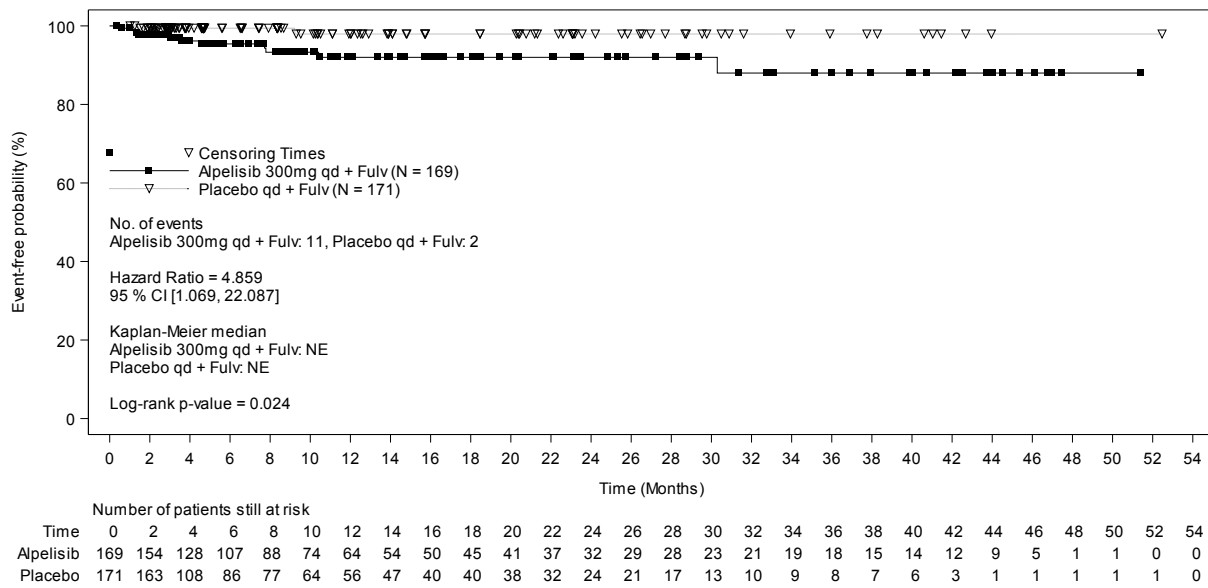


Abbildung 4-347: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Lymphödem (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

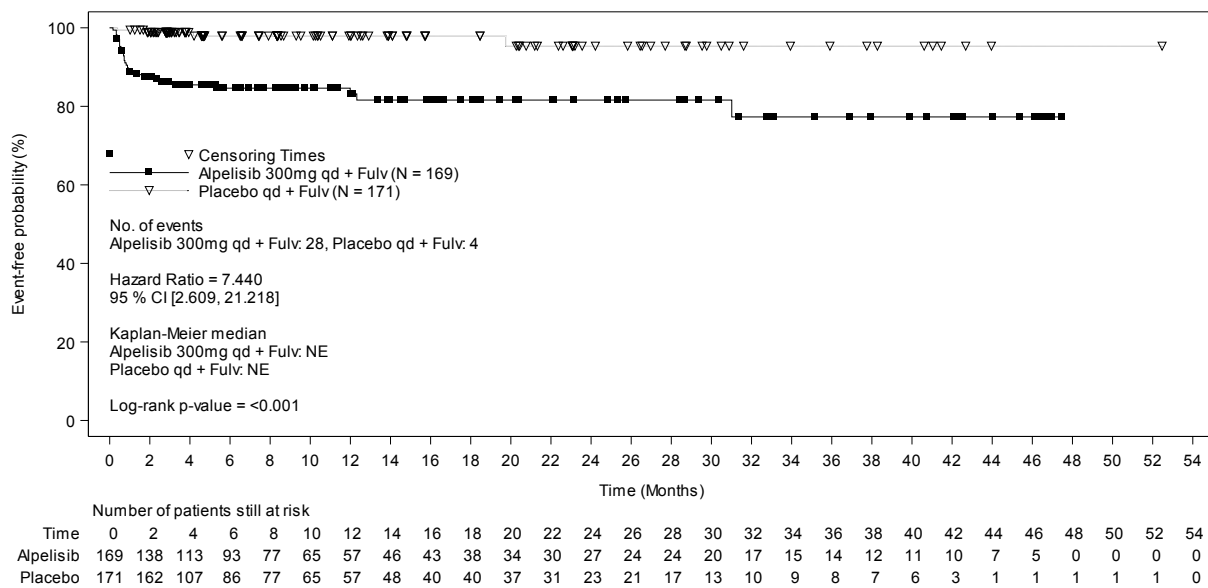


Abbildung 4-348: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schleimhautentzündung (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

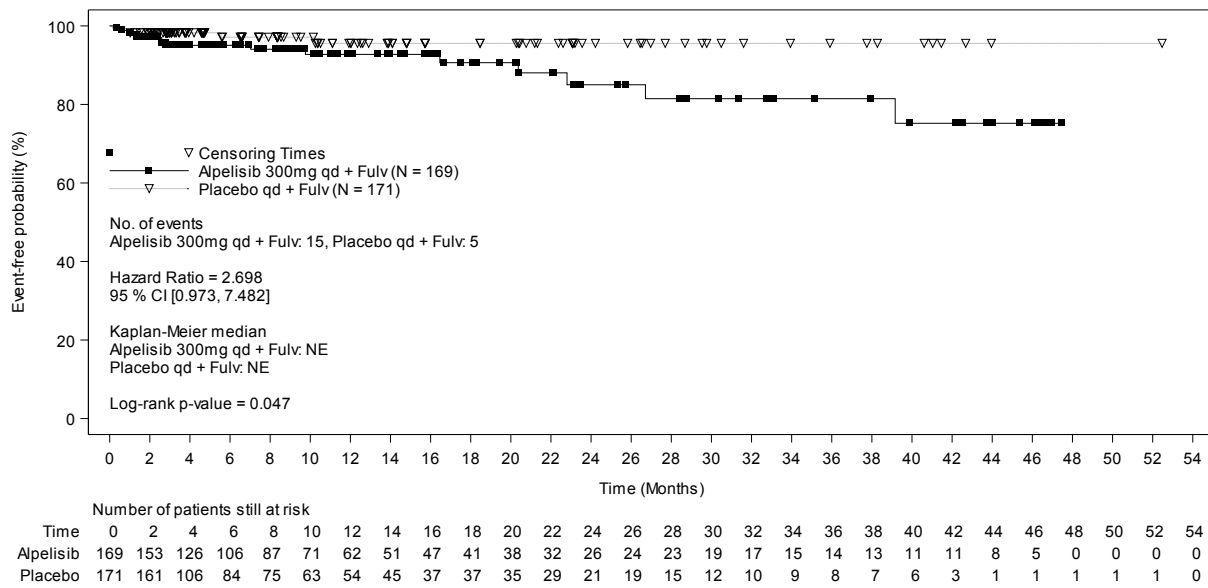


Abbildung 4-349: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Muskelspasmen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

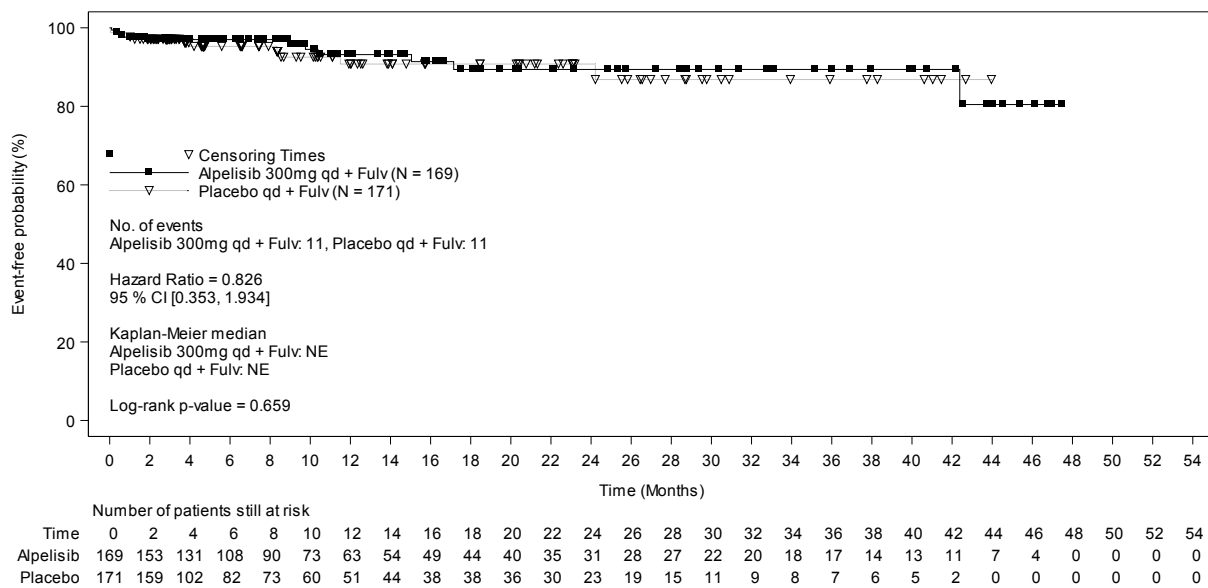


Abbildung 4-350: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Muskuloskelettale Schmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

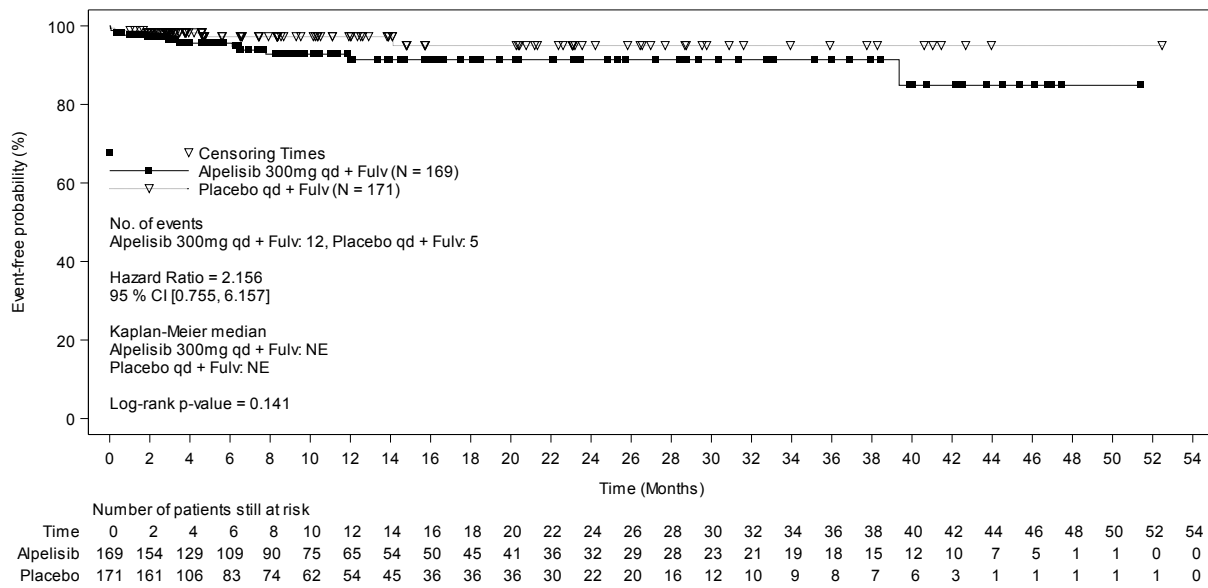


Abbildung 4-351: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Myalgien (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

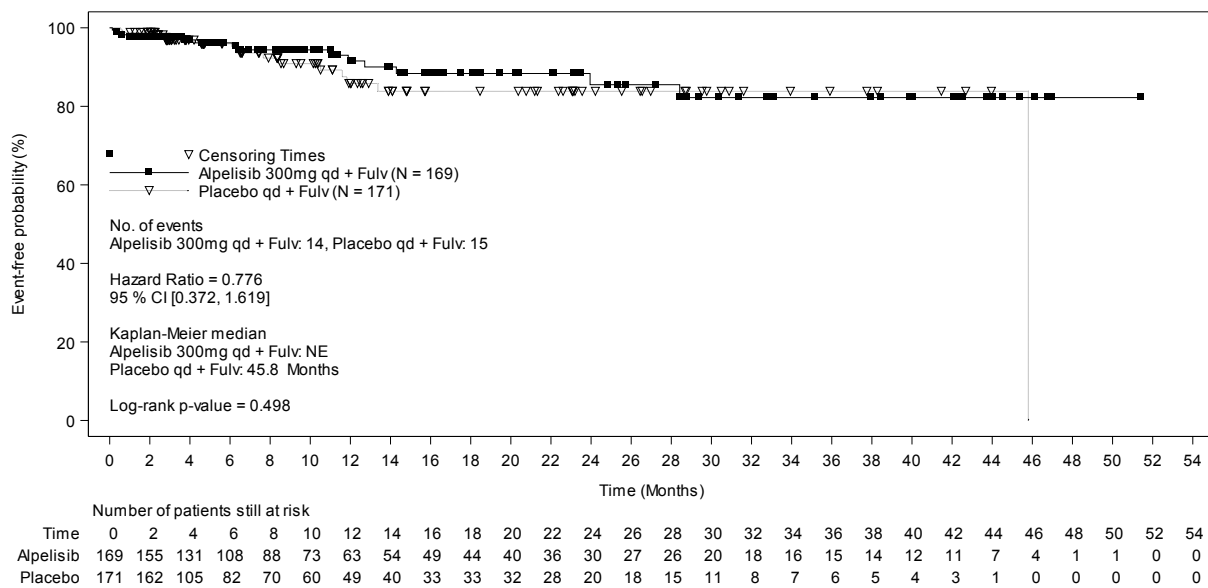


Abbildung 4-352: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Nasopharyngitis (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

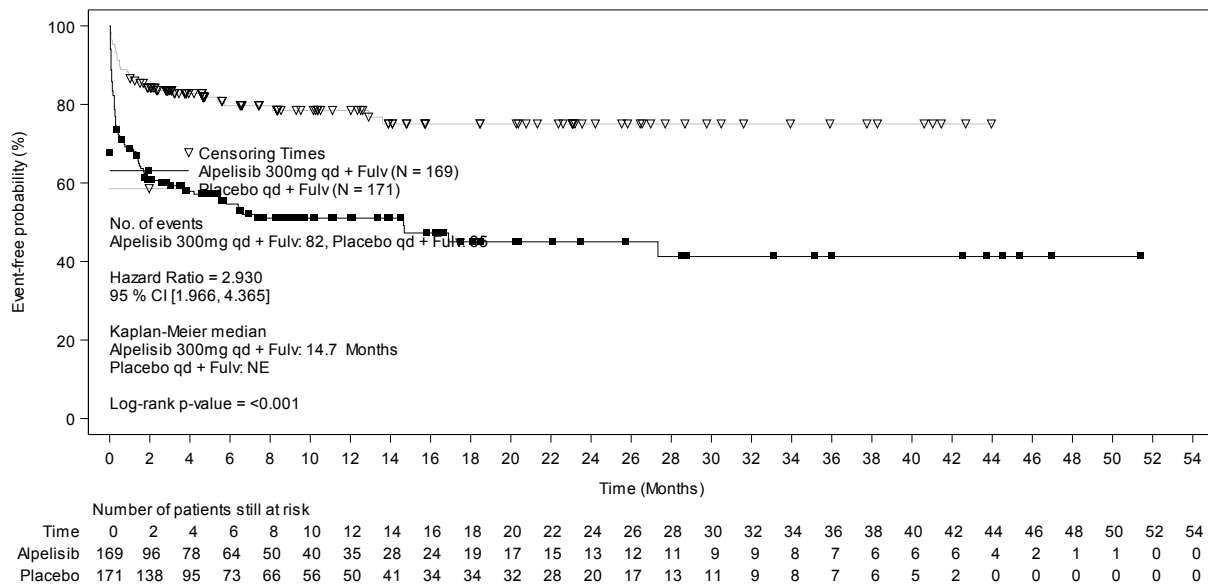


Abbildung 4-353: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Übelkeit (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

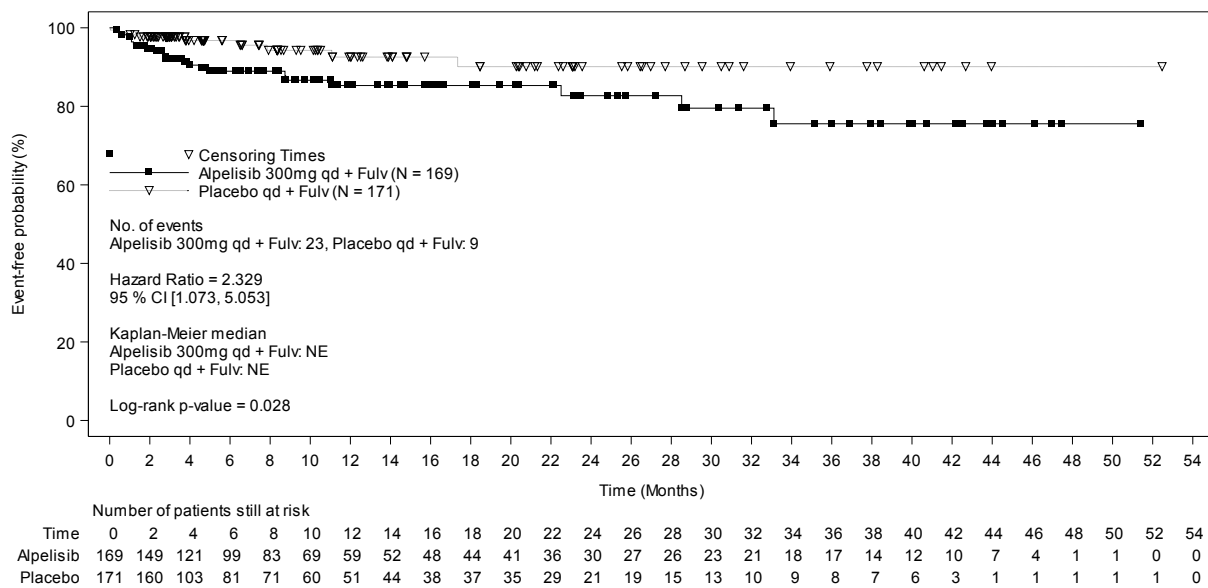


Abbildung 4-354: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Periphere Ödeme (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

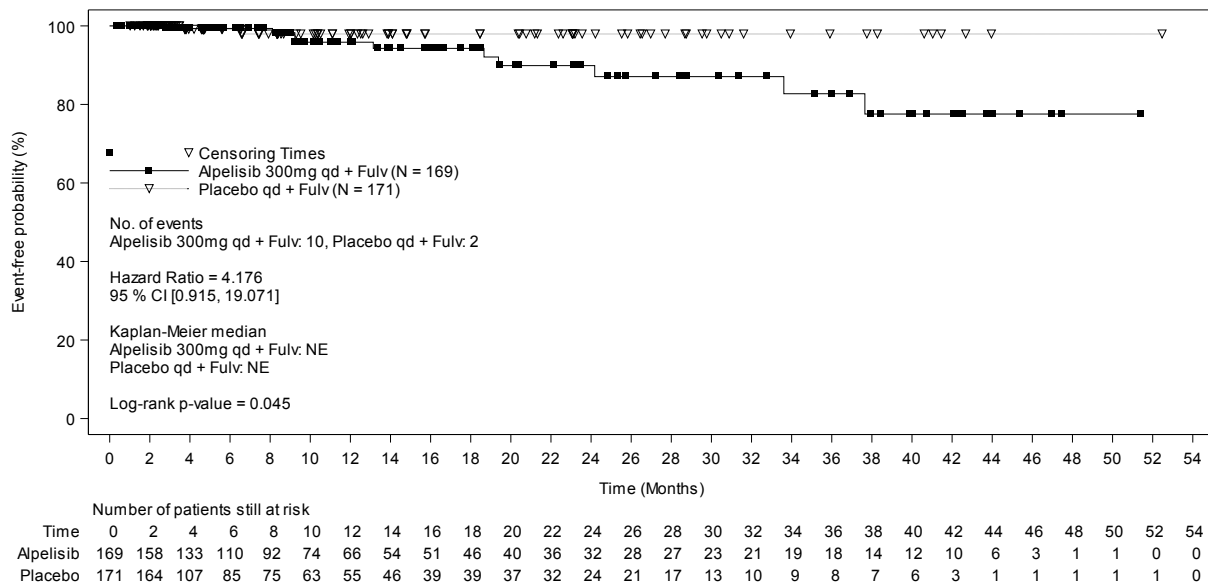


Abbildung 4-355: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Osteonekrose des Kiefers (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

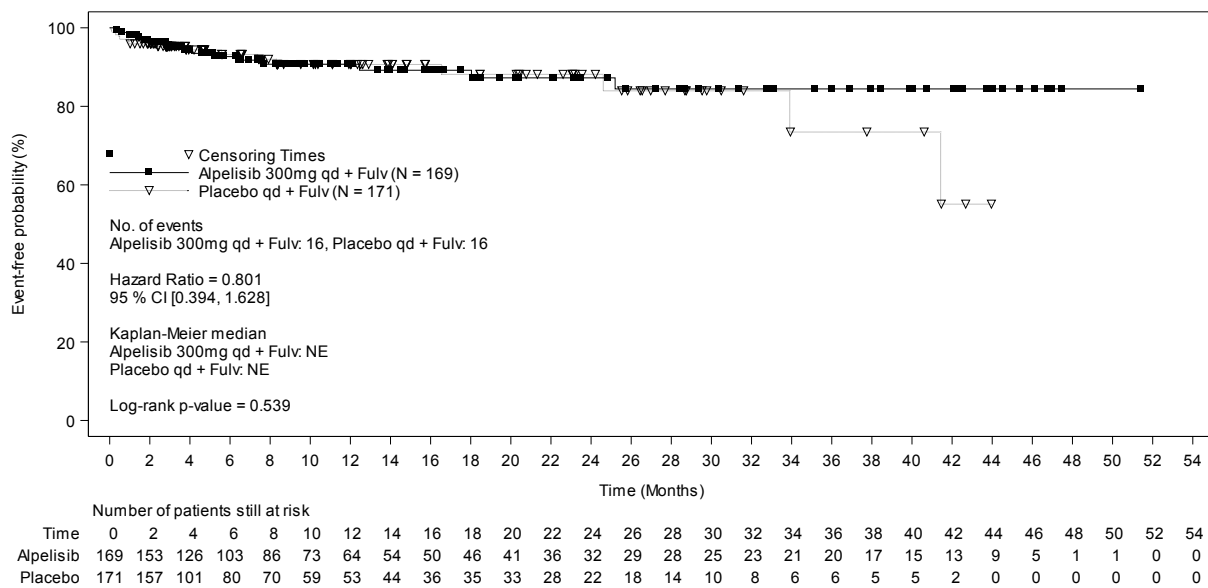


Abbildung 4-356: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Extremitätenschmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

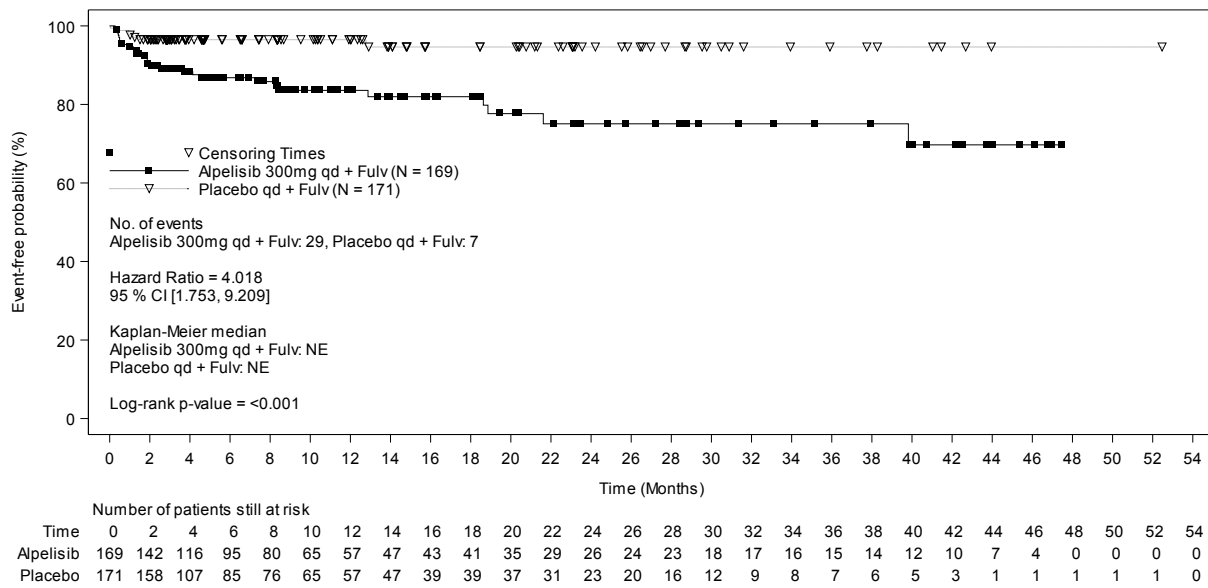


Abbildung 4-357: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Juckreiz (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

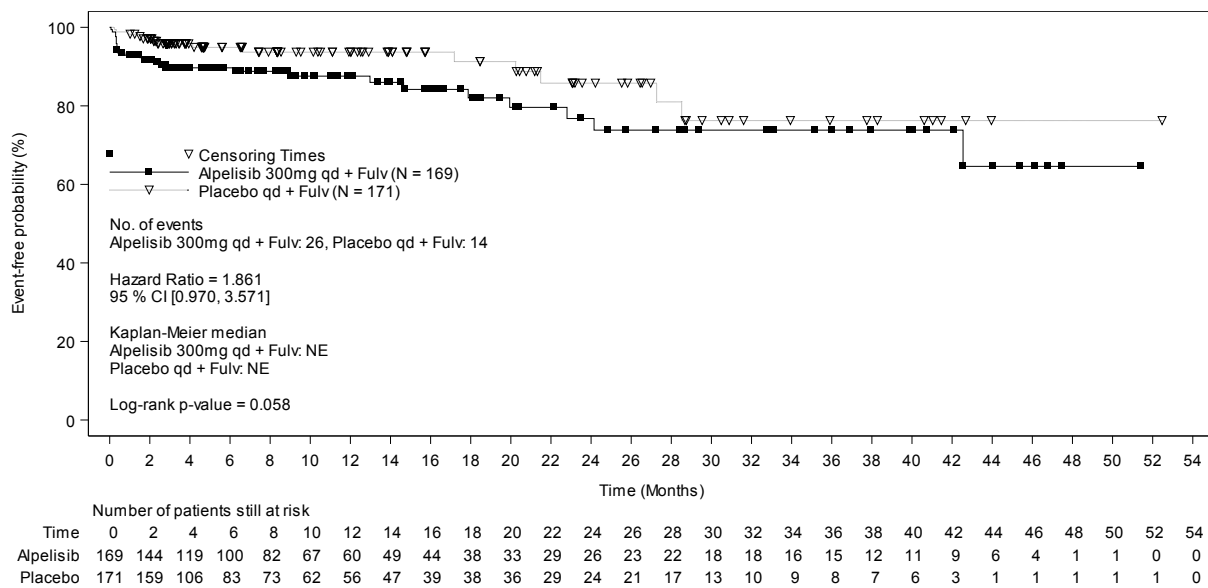


Abbildung 4-358: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Fieber (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

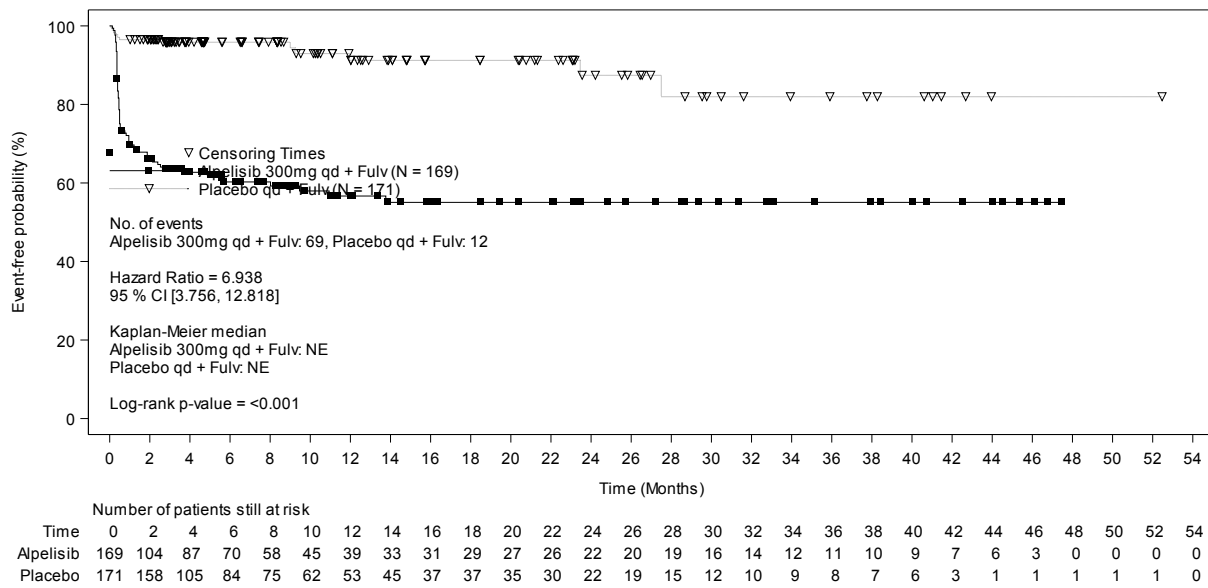


Abbildung 4-359: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Exanthem/Hautausschlag (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

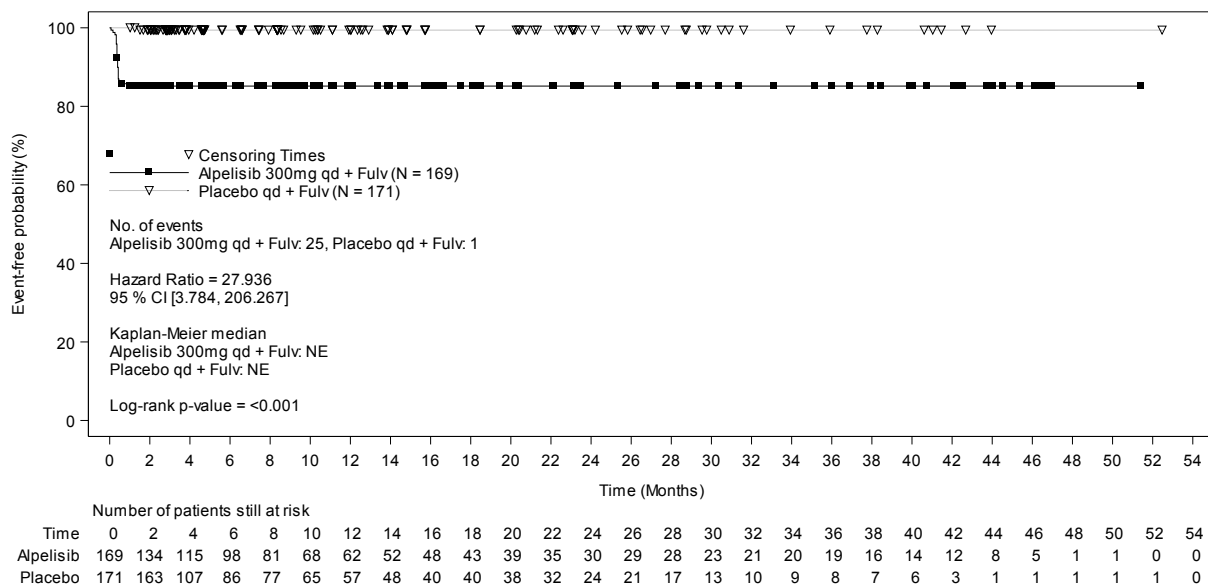


Abbildung 4-360: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Makulopapulöser Hautausschlag (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

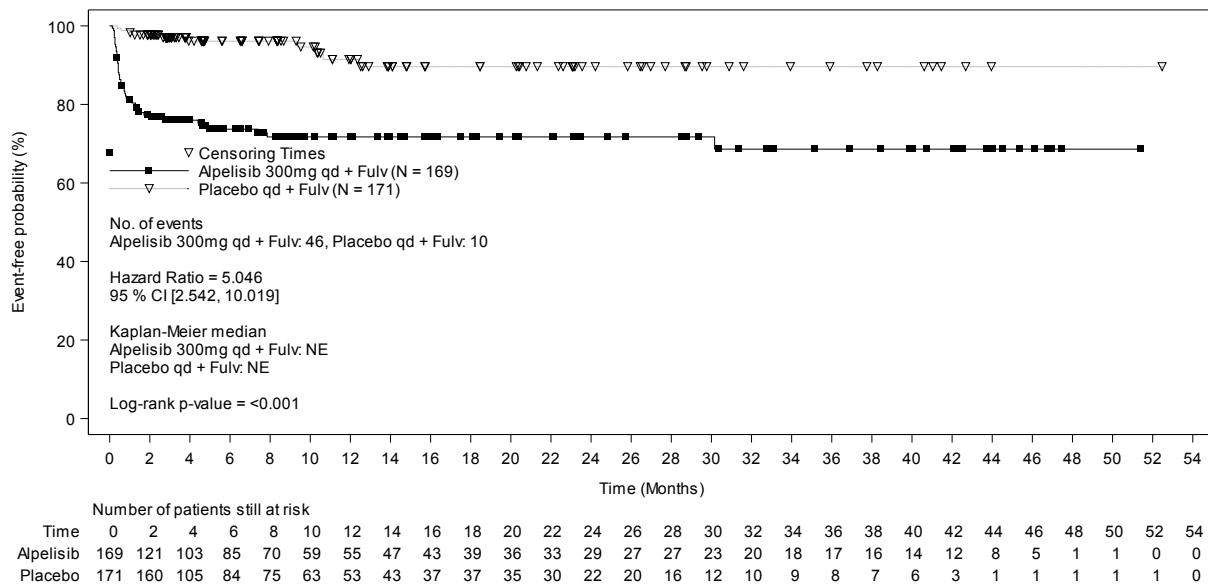


Abbildung 4-361: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Stomatitis (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

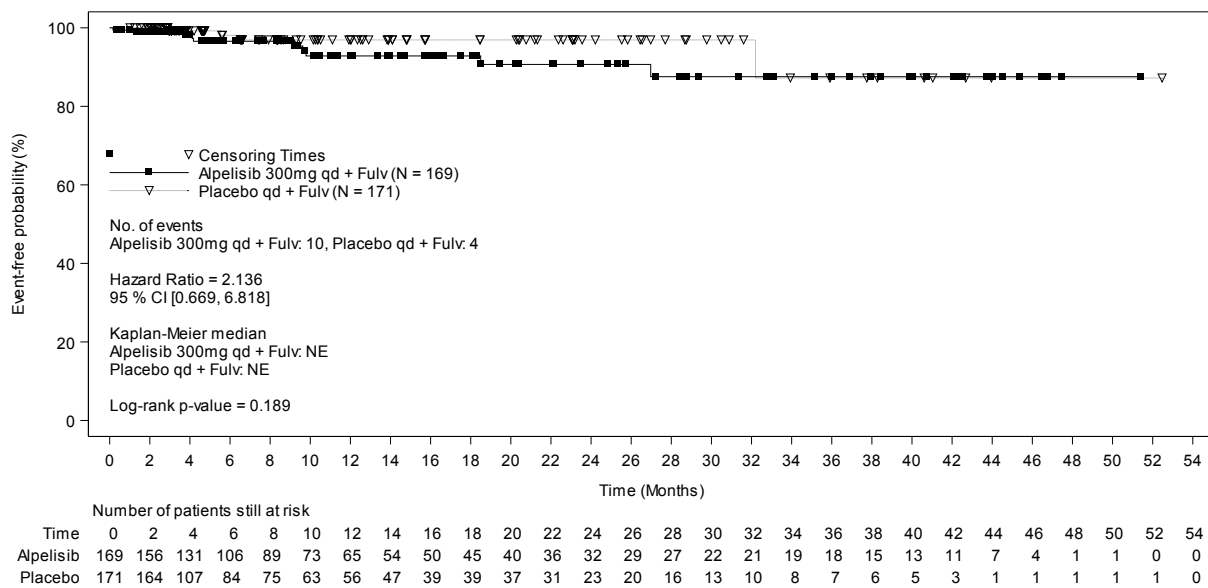


Abbildung 4-362: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Zahnschmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

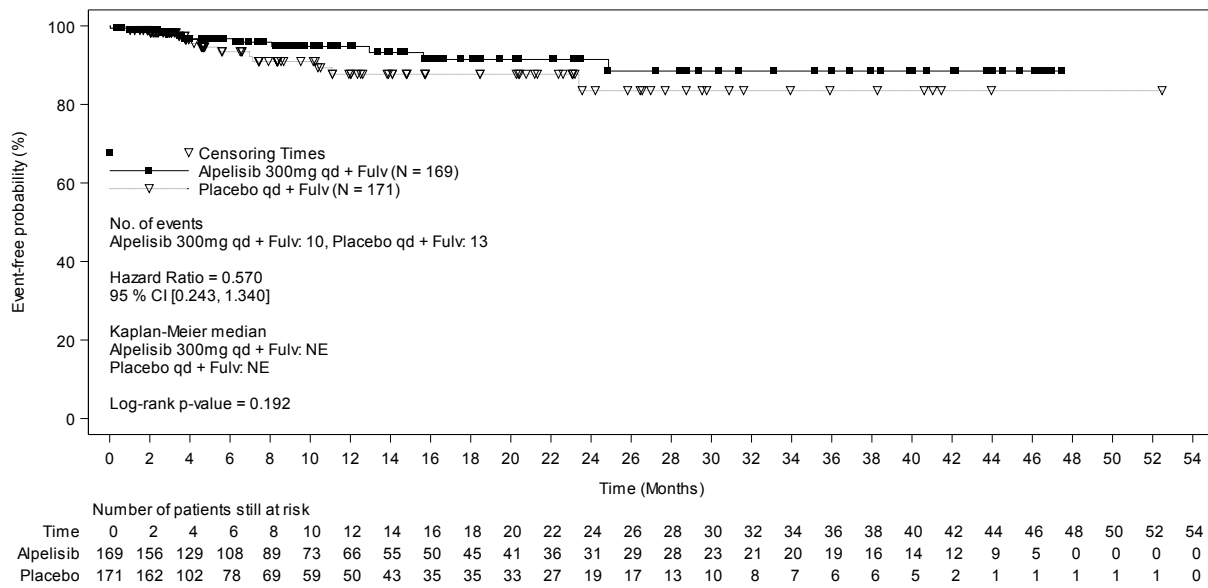


Abbildung 4-363: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektion des oberen Respirationstrakts (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

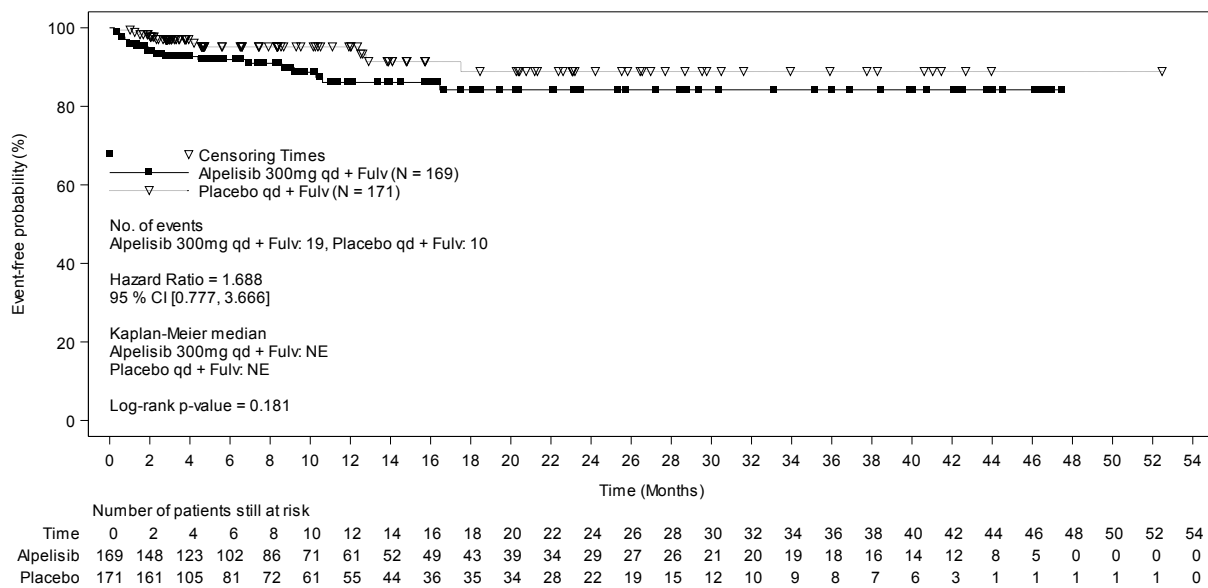


Abbildung 4-364: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Harnwegsinfektion (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

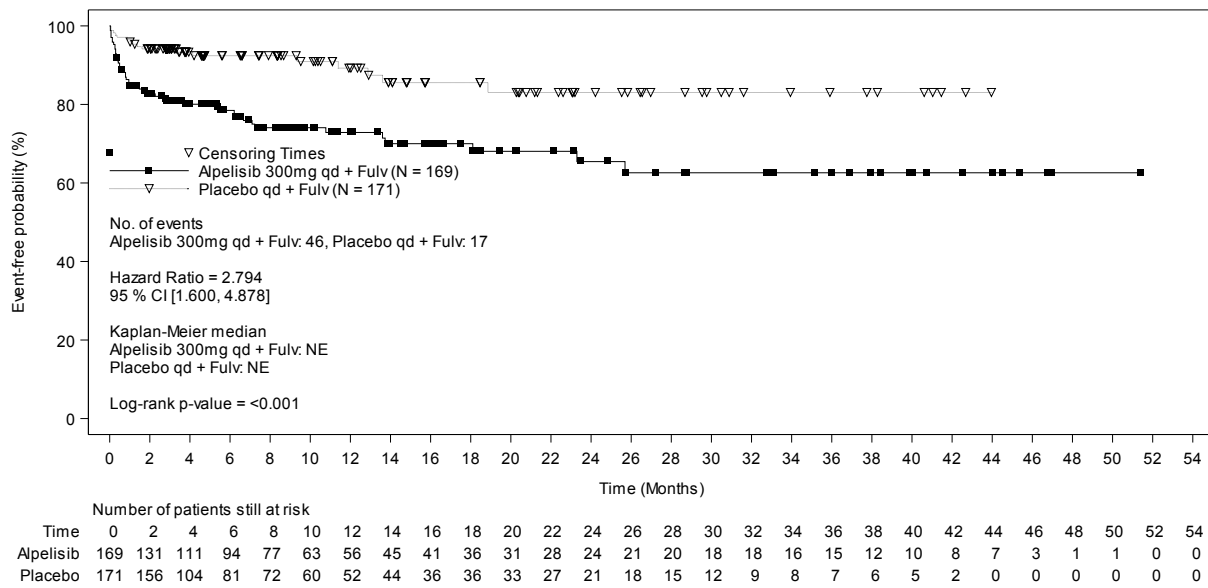


Abbildung 4-365: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erbrechen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

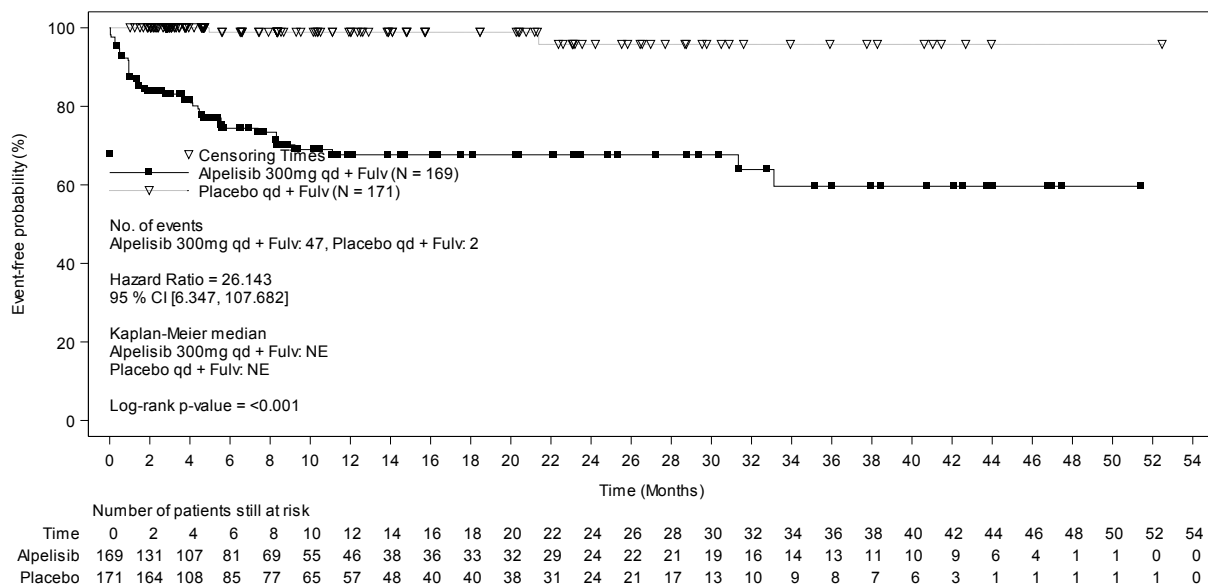


Abbildung 4-366: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gewichtsabnahme (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

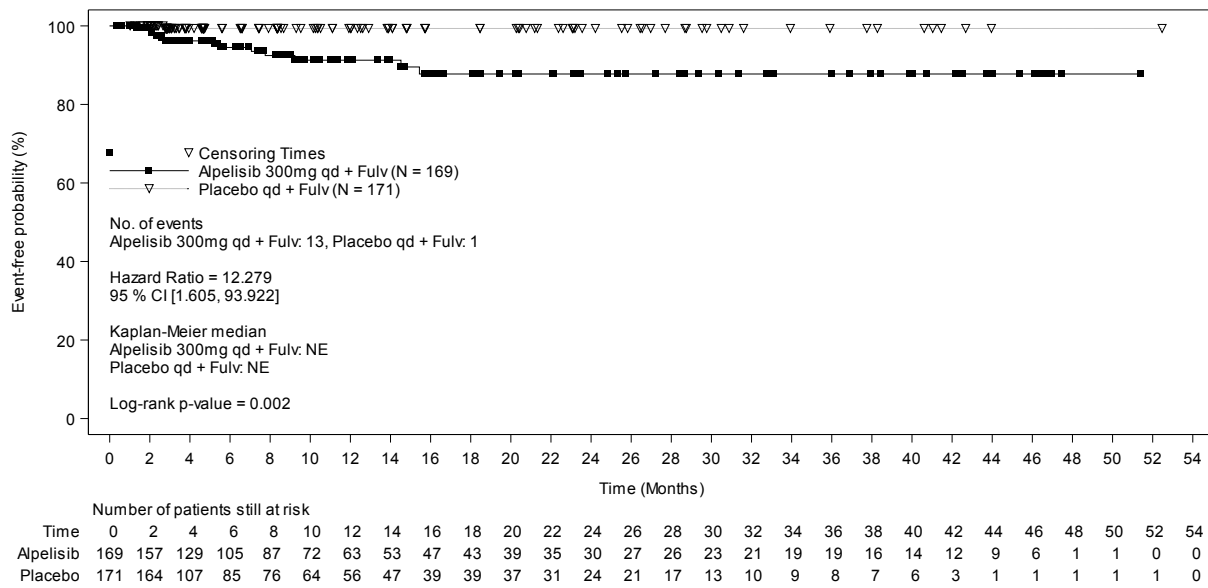


Abbildung 4-367: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Diarrhoe (PT, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

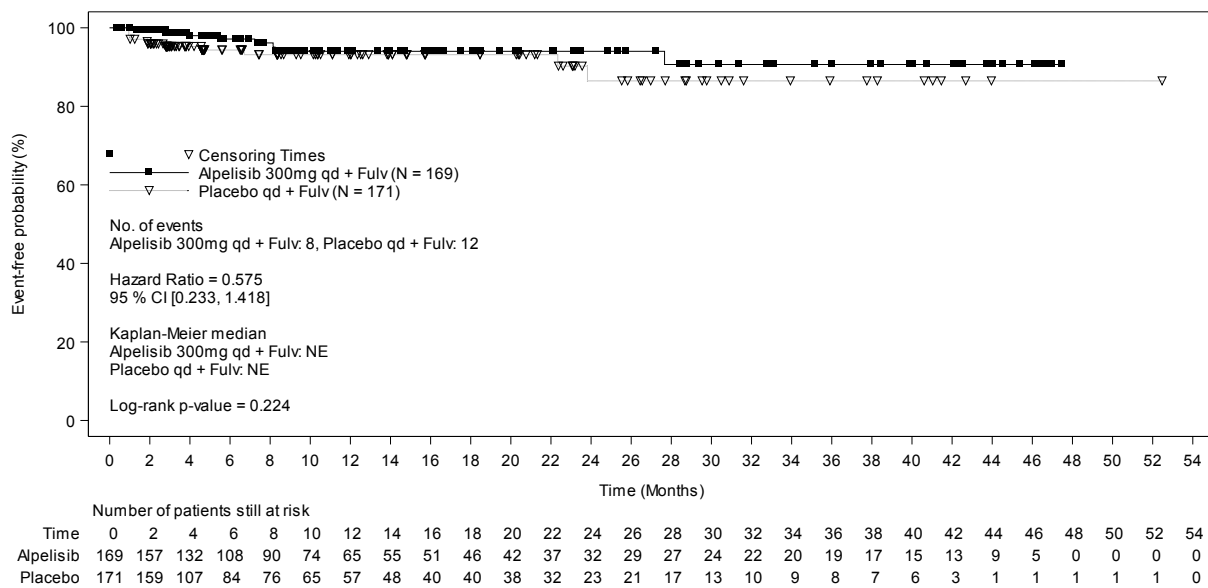


Abbildung 4-368: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gammaglutamyltransferase erhöht (PT, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

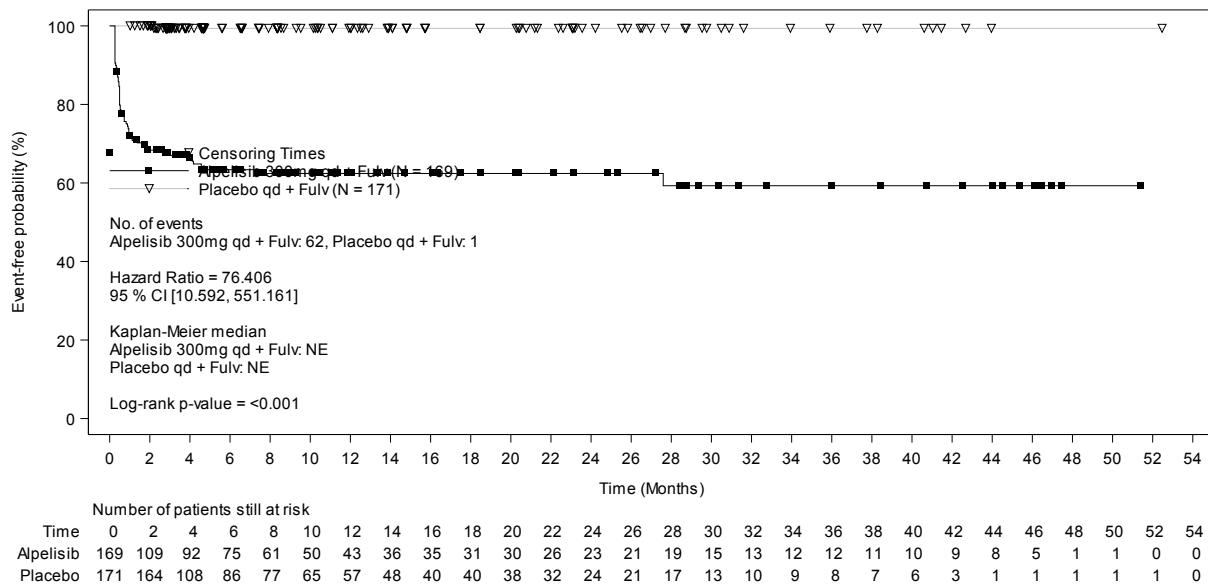


Abbildung 4-369: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hyperglykämie (PT, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

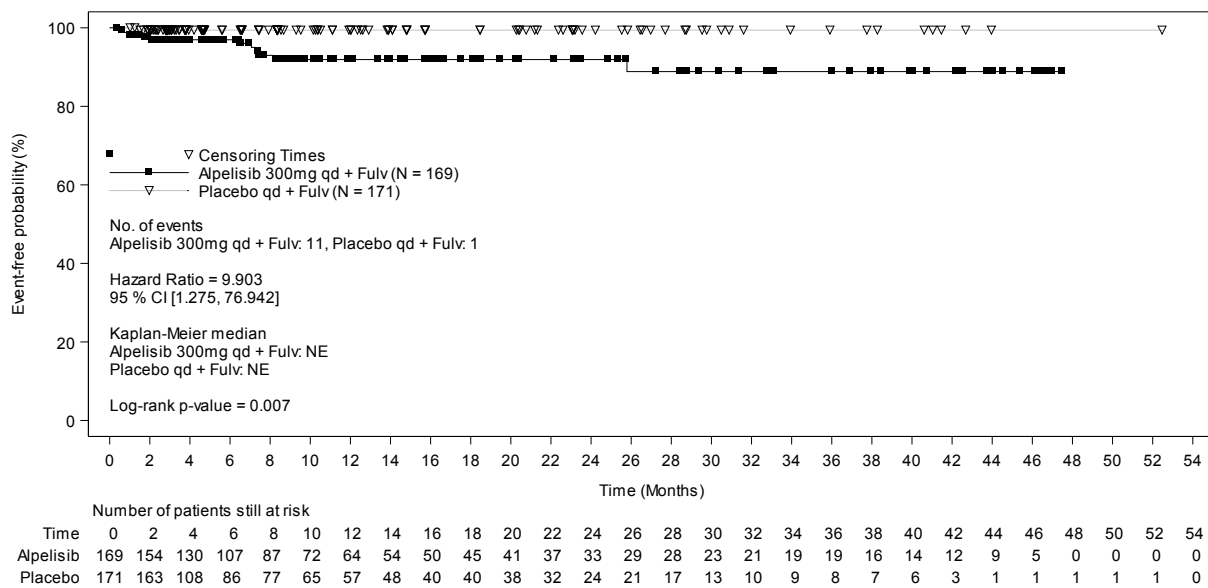


Abbildung 4-370: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hypokalämie (PT, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

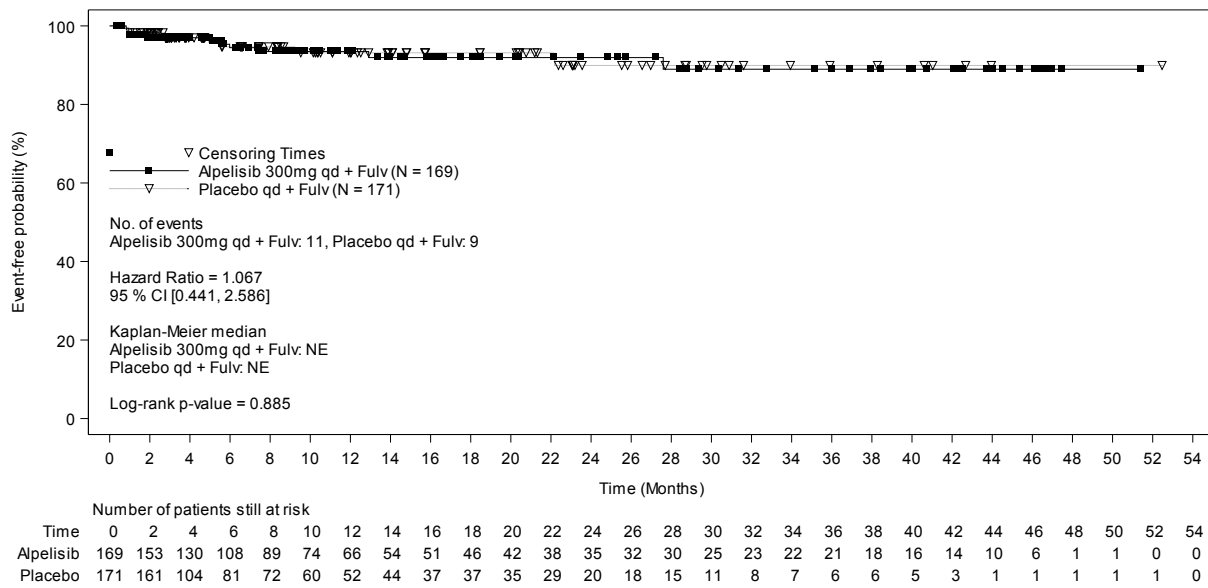


Abbildung 4-371: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Lipase erhöht (PT, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

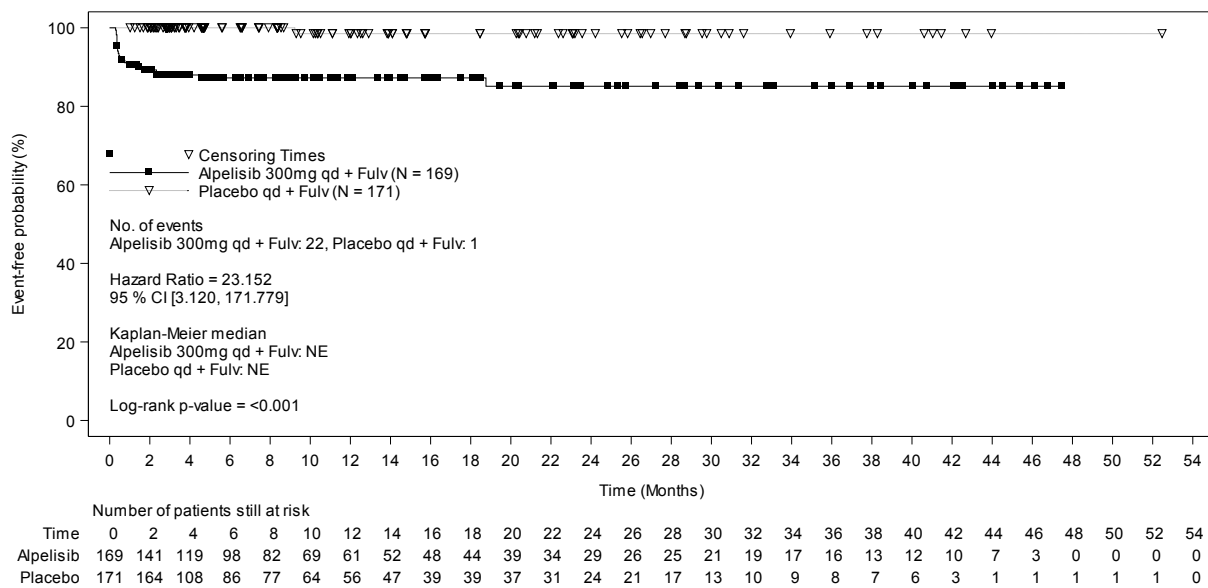


Abbildung 4-372: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Exanthem/Hautausschlag (PT, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

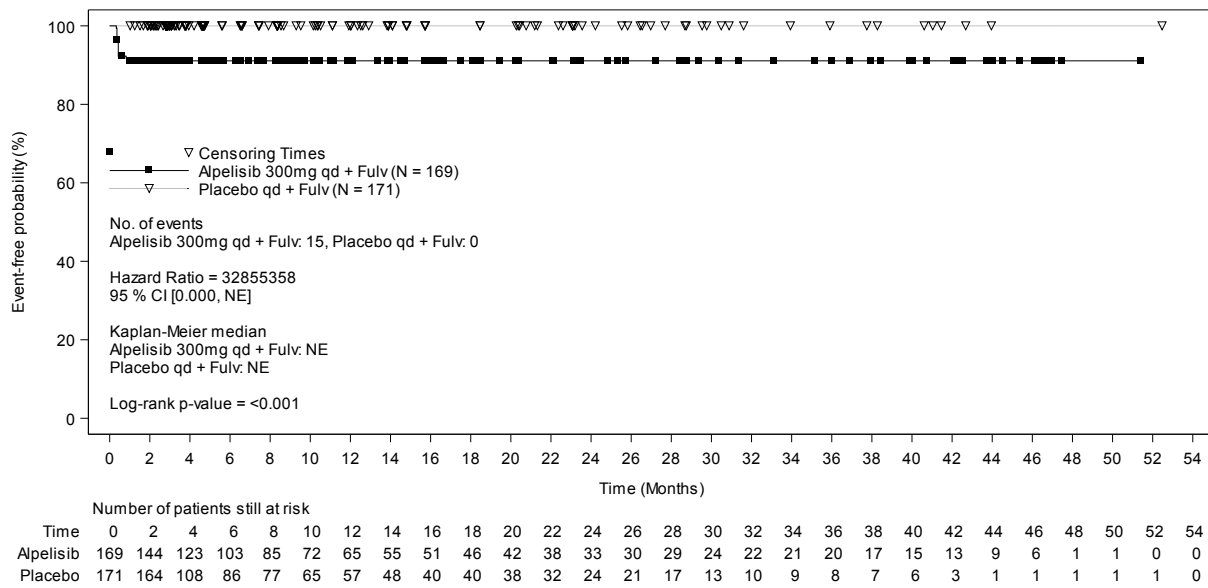


Abbildung 4-373: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Makulopapulöser Hautausschlag (PT, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

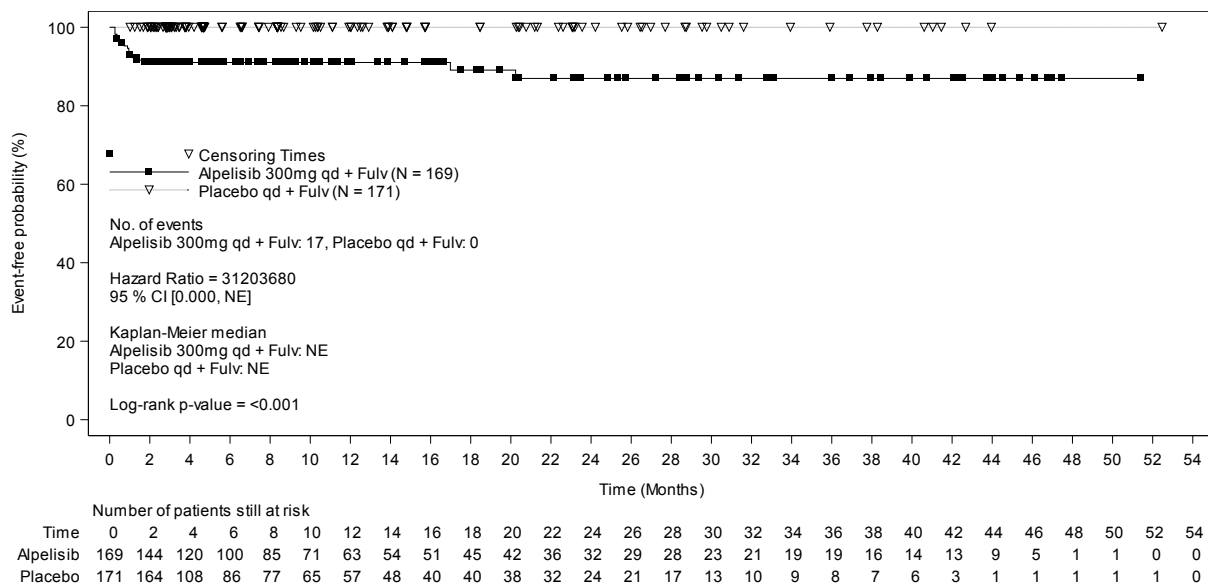


Abbildung 4-374: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hyperglykämie (PT, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

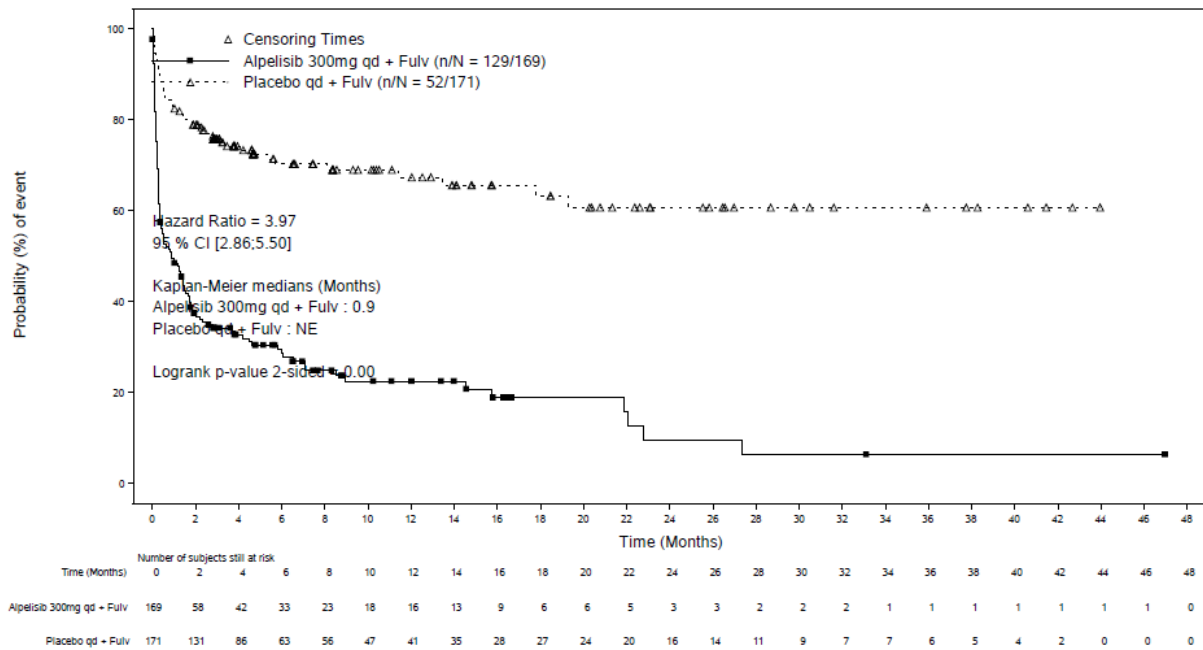


Abbildung 4-375: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gastrointestinale Toxizität (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

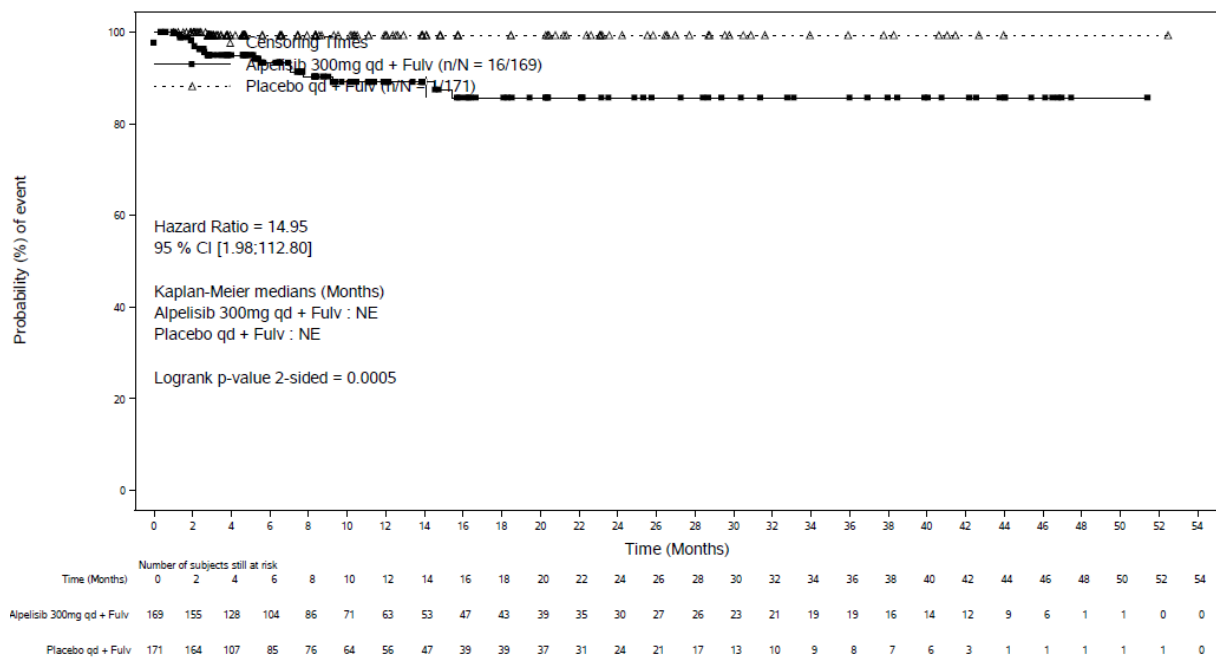


Abbildung 4-376: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gastrointestinale Toxizität (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

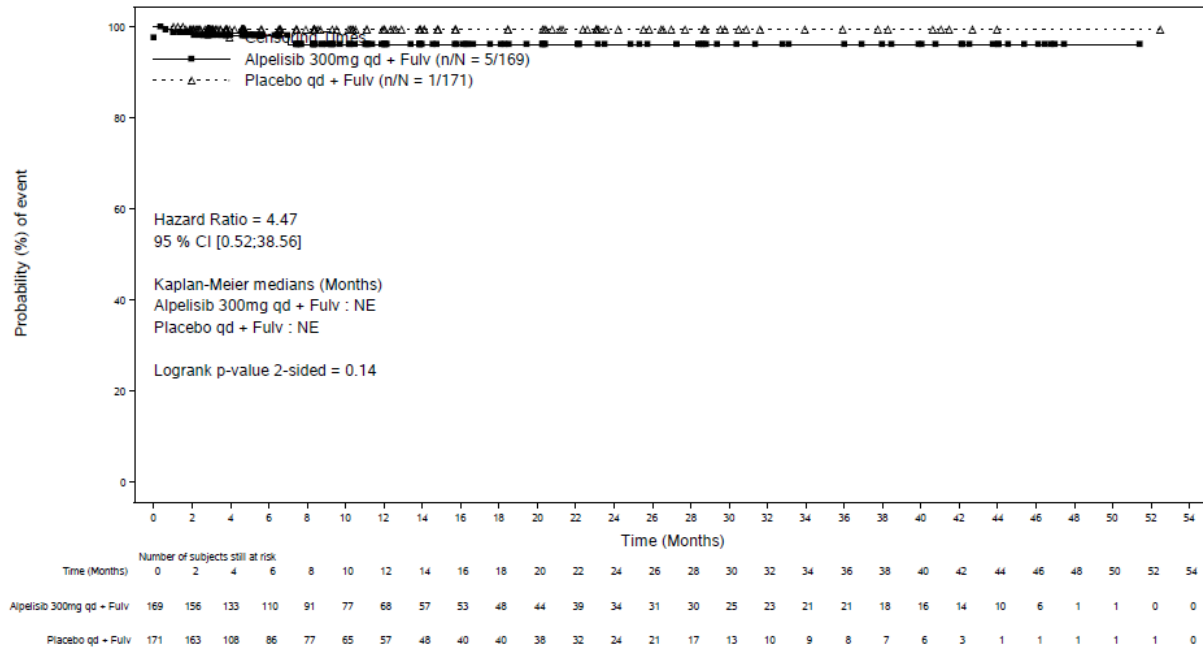


Abbildung 4-377: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gastrointestinale Toxizität (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

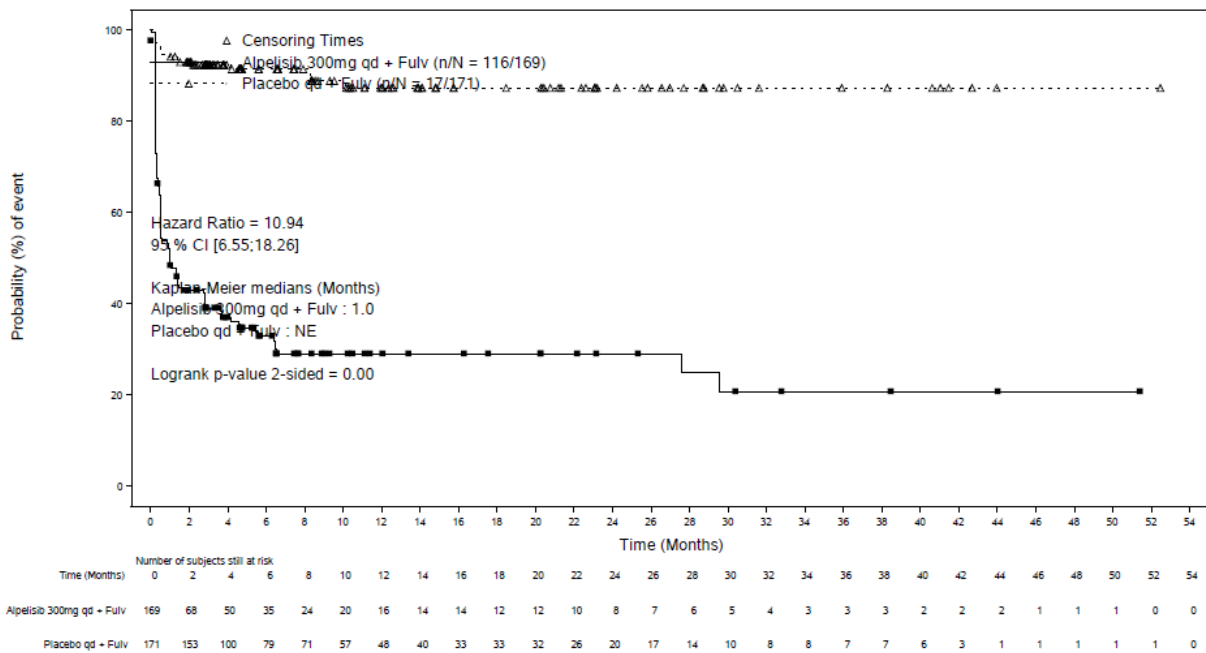


Abbildung 4-378: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hyperglykämie (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

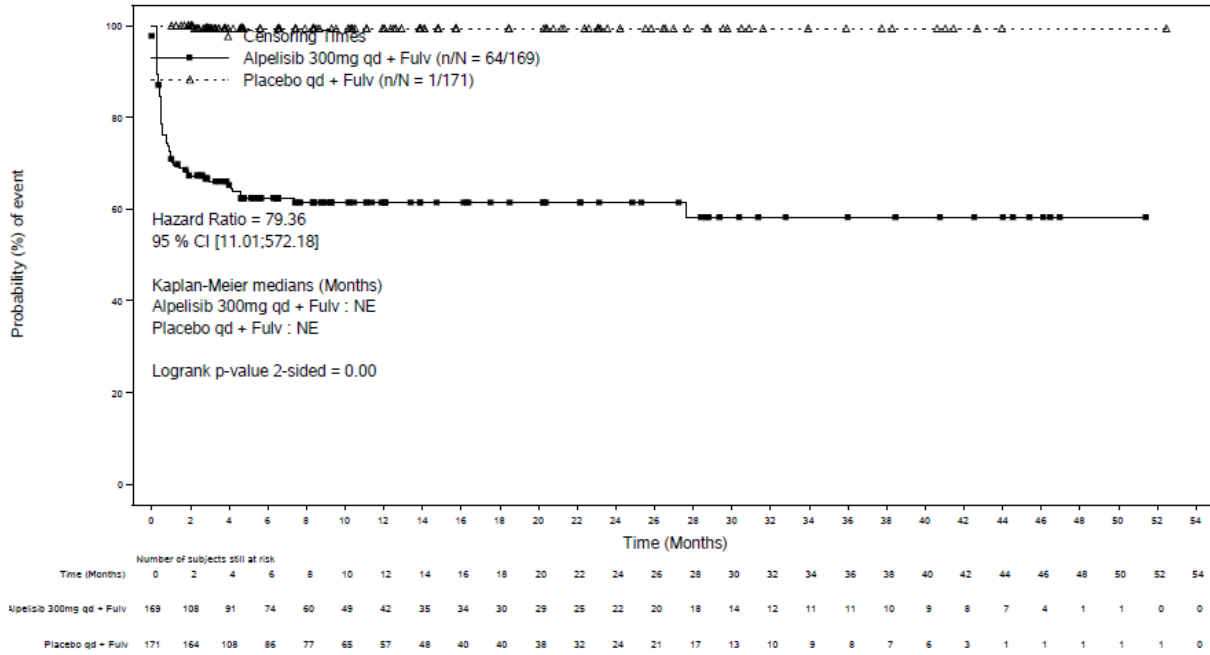


Abbildung 4-379: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hyperglykämie (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

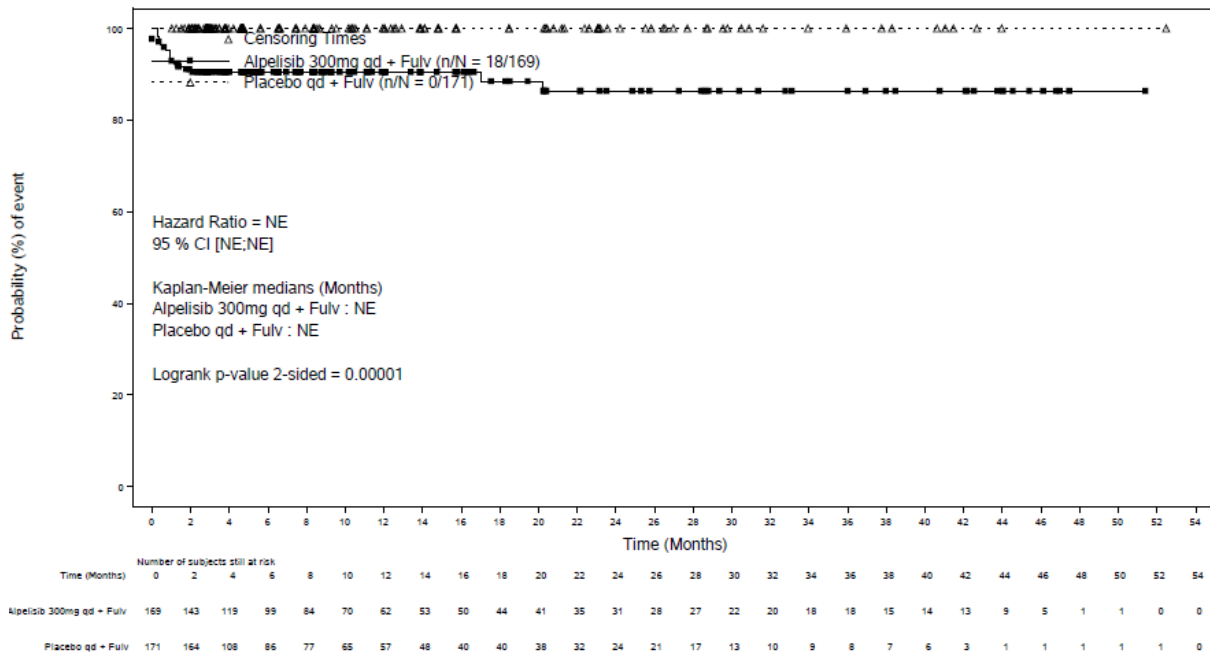


Abbildung 4-380: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hyperglykämie (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

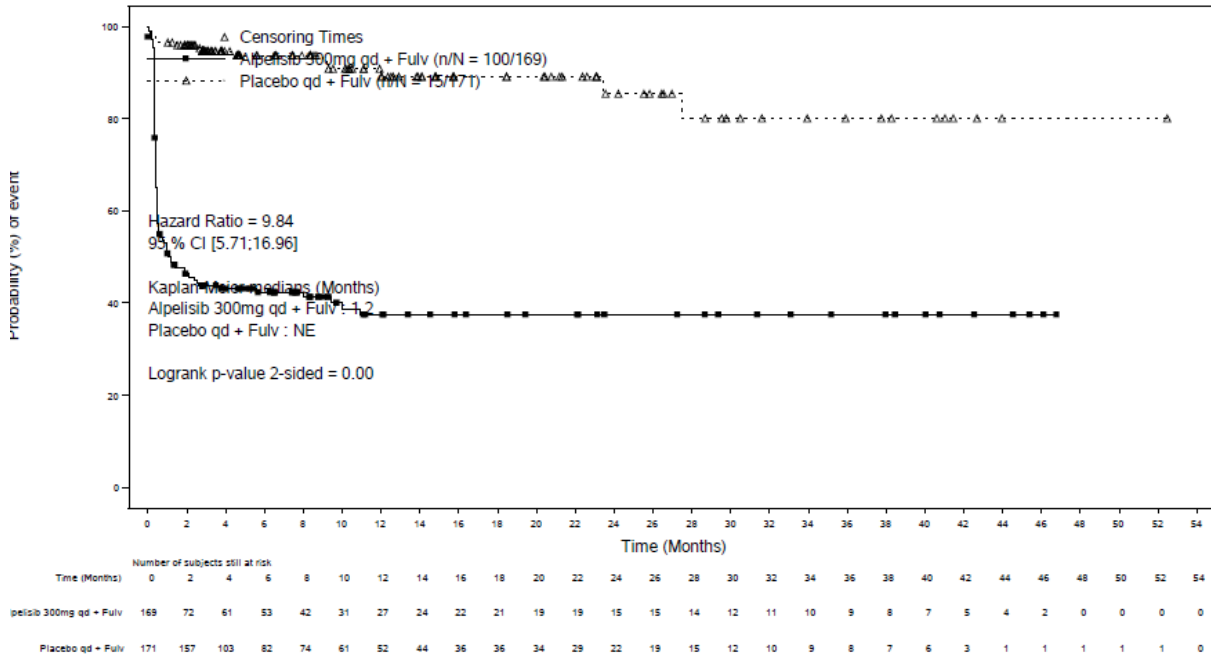


Abbildung 4-381: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Exanthem/Hautausschlag (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

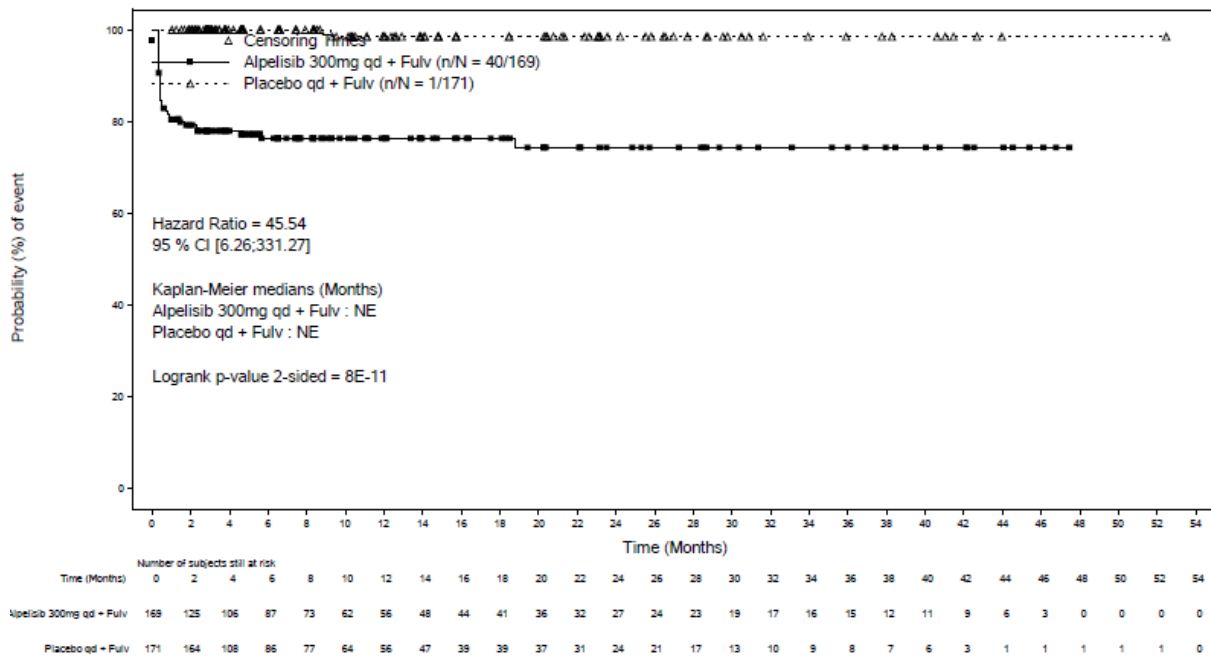


Abbildung 4-382: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Exanthem/Hautausschlag (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

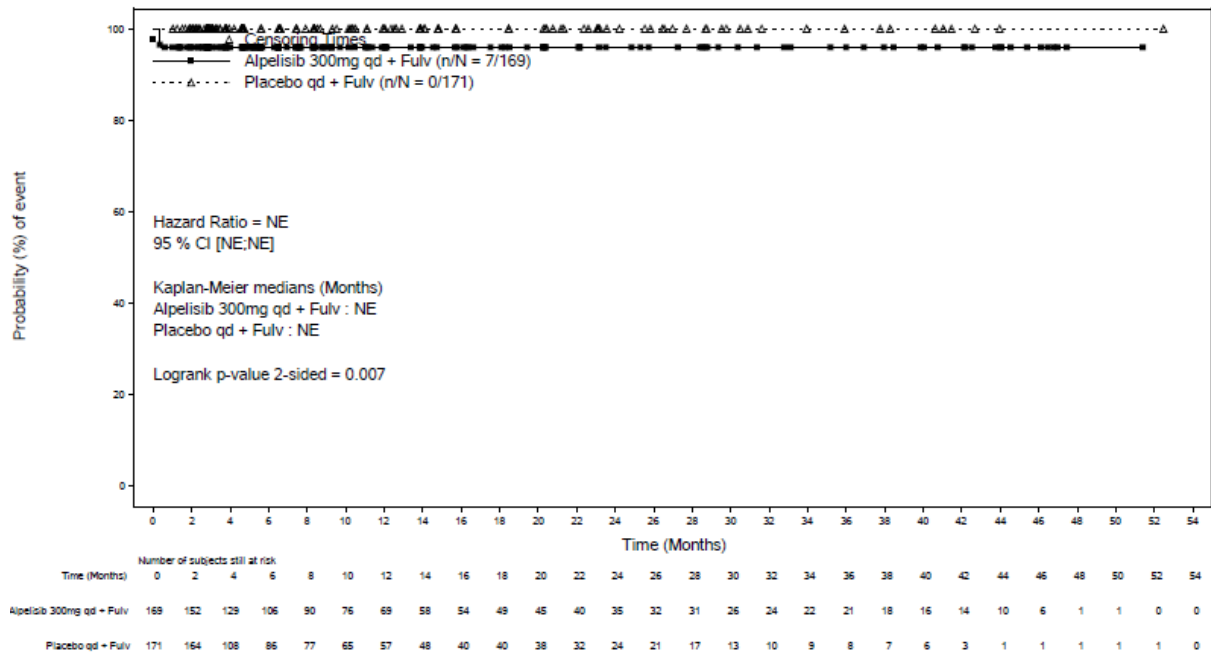


Abbildung 4-383: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Exanthem/Hautausschlag (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

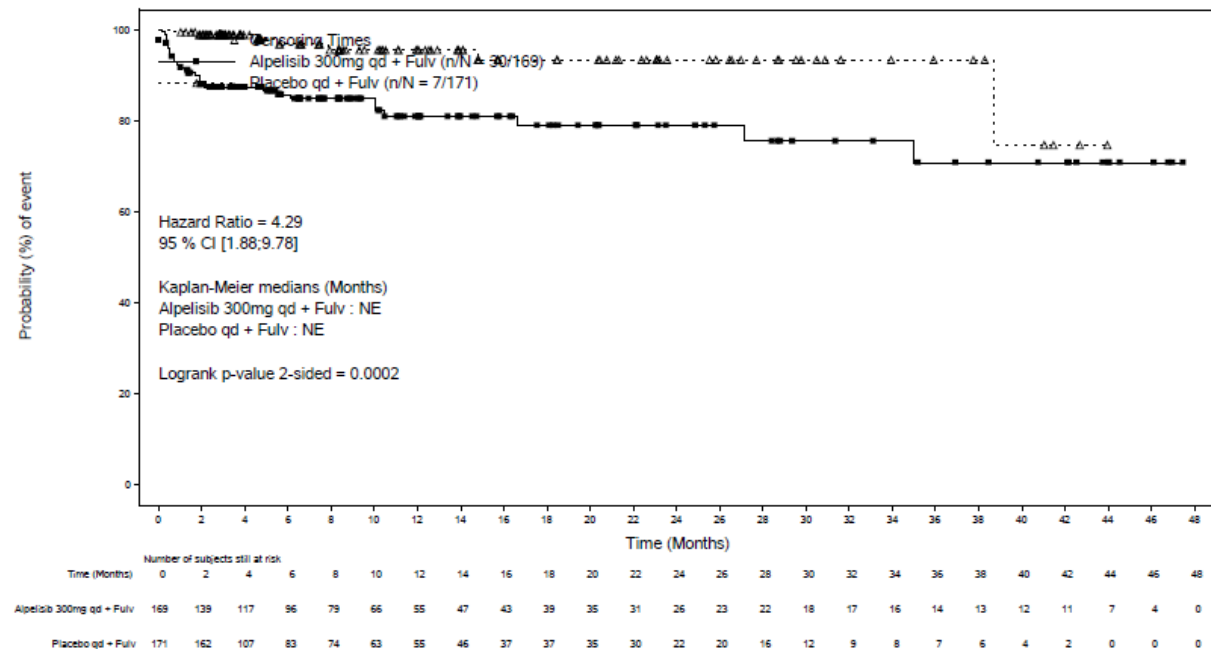


Abbildung 4-384: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

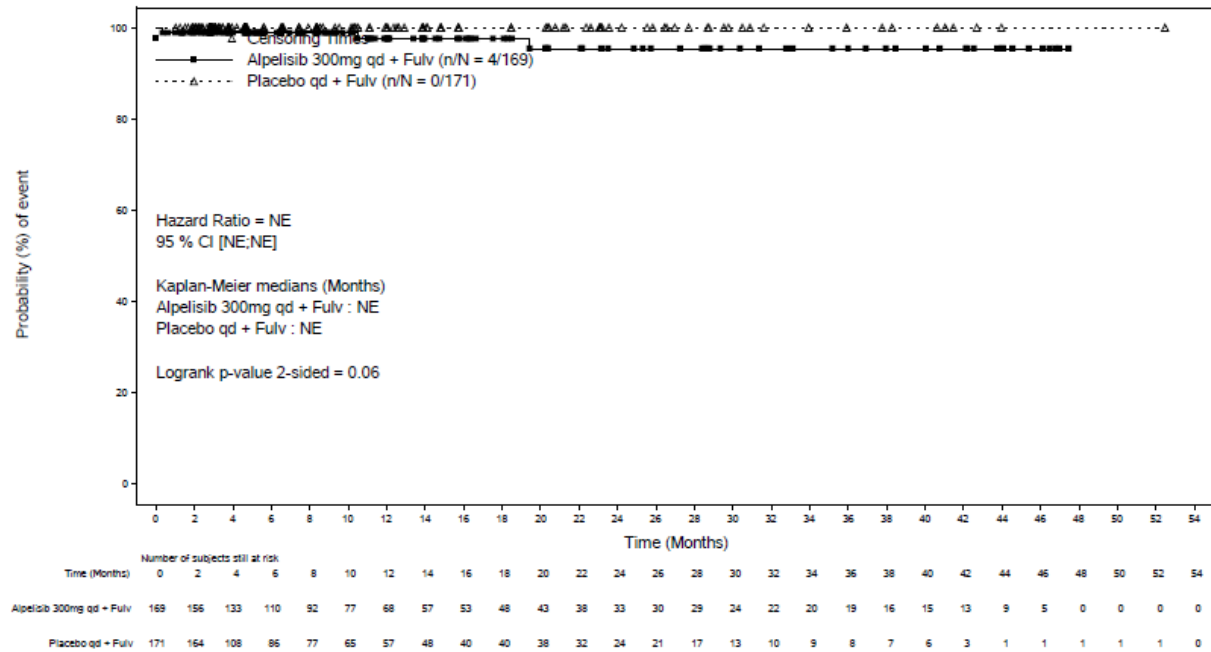


Abbildung 4-385: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

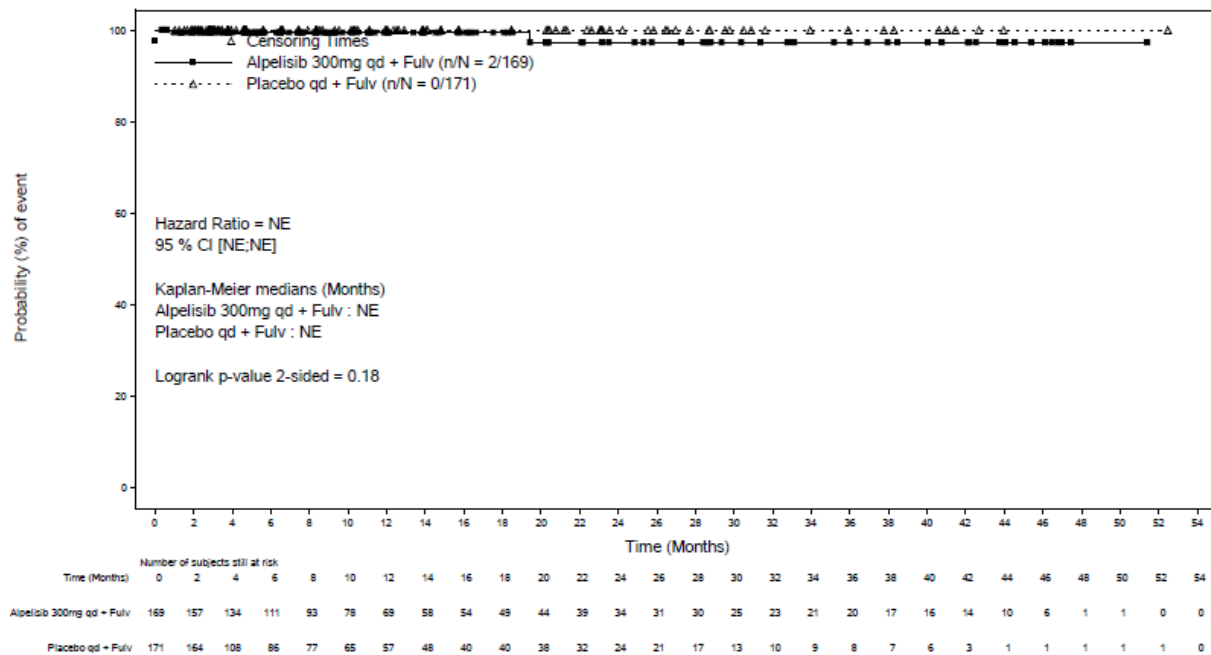


Abbildung 4-386: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

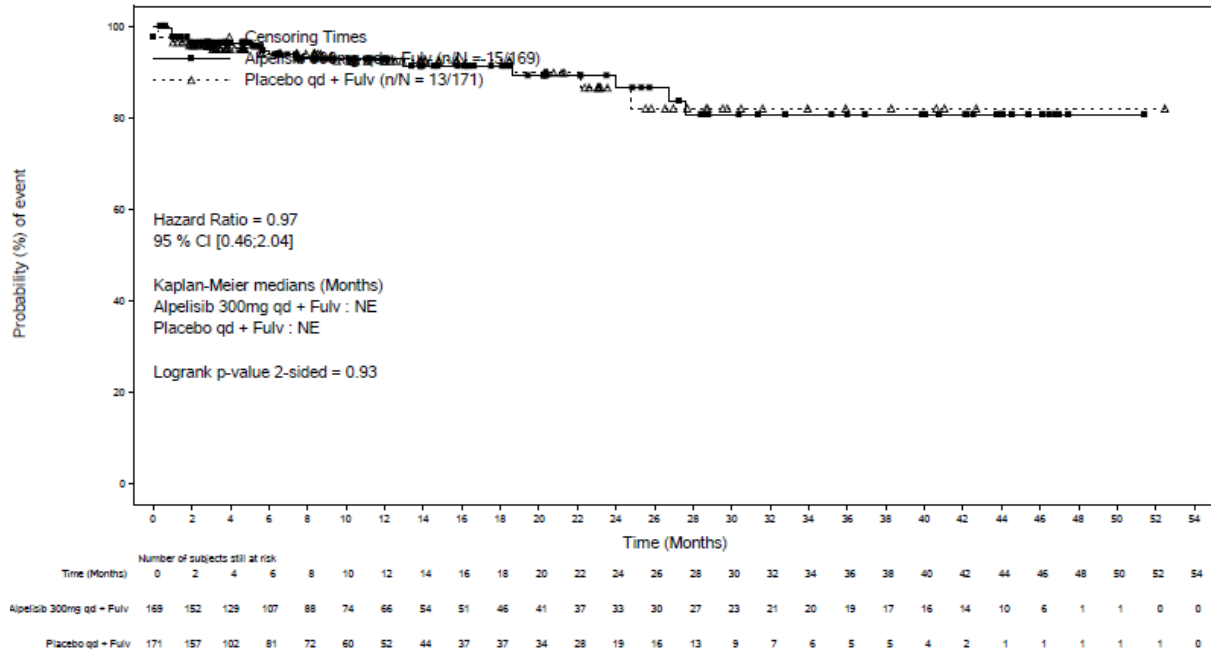


Abbildung 4-387: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Pankreatitis (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

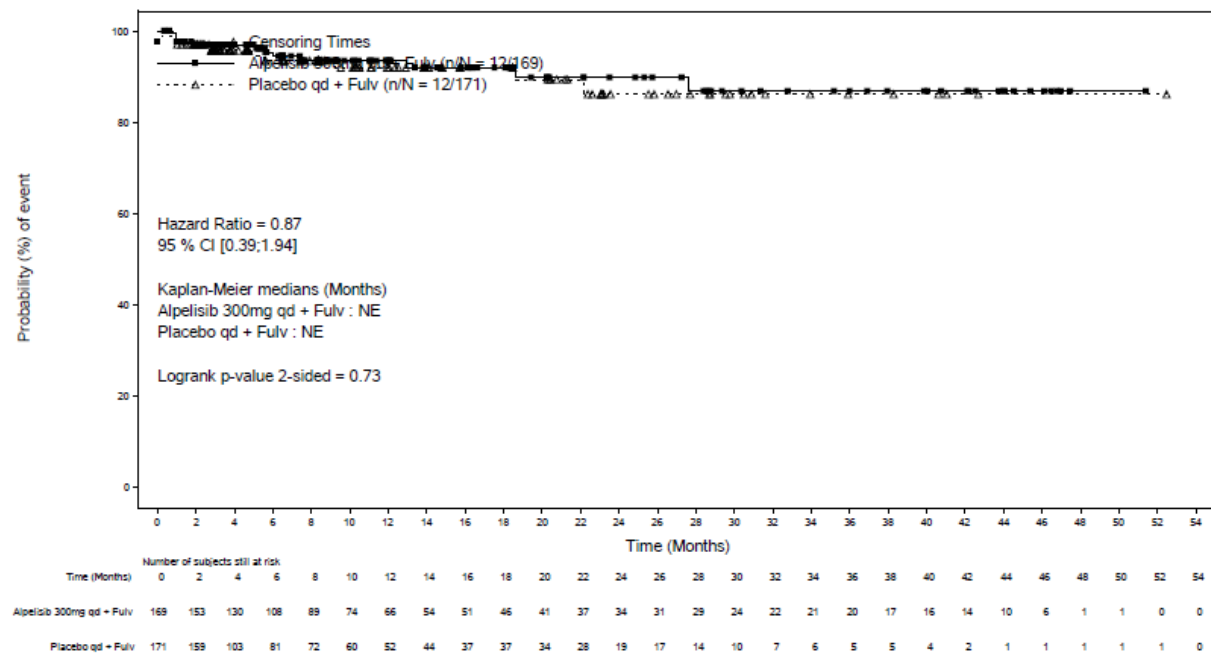


Abbildung 4-388: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Pankreatitis (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

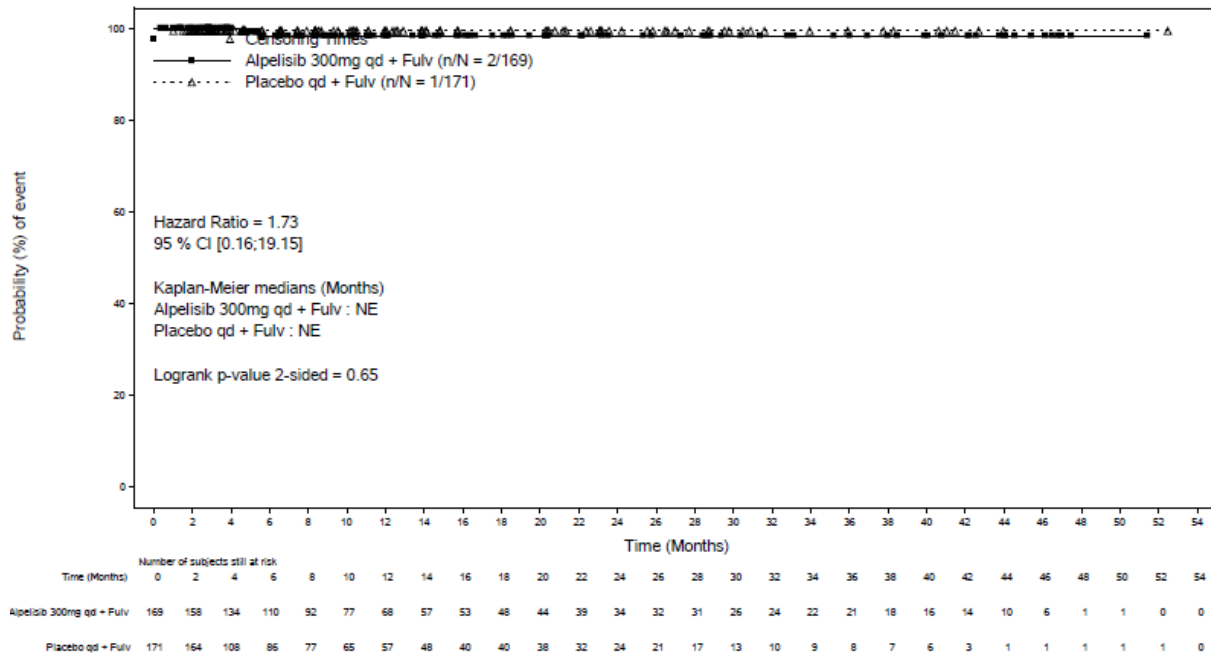


Abbildung 4-389: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Pneumonitis (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

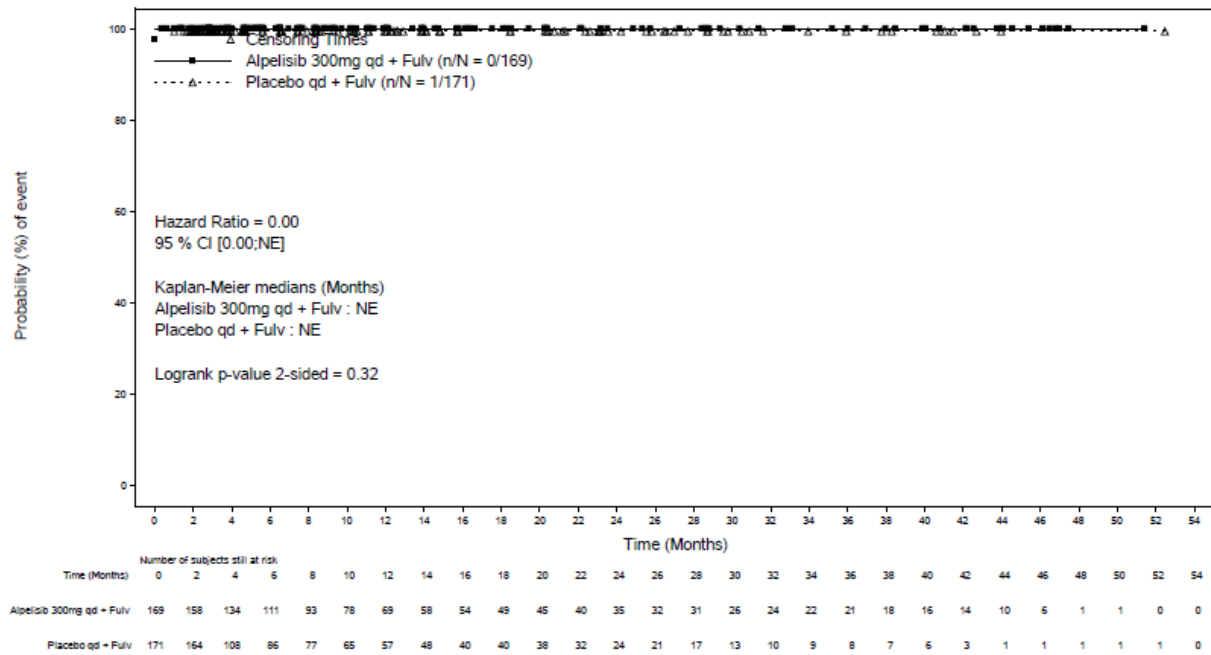


Abbildung 4-390: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Pneumonitis (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

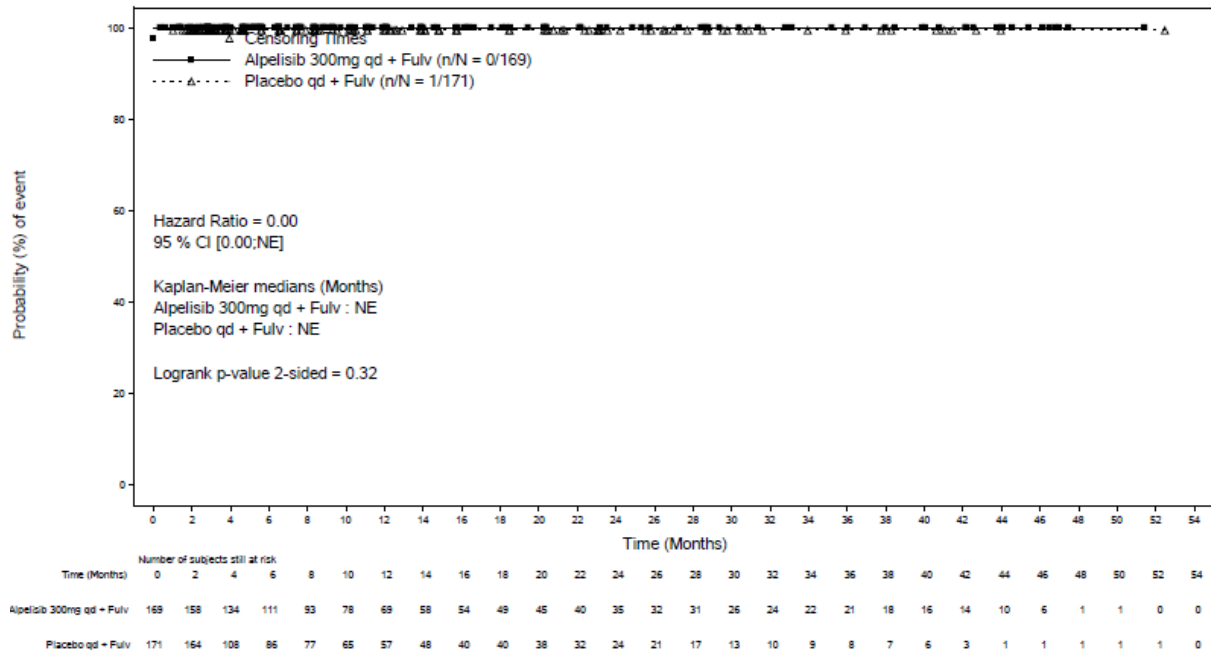


Abbildung 4-391: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Pneumonitis (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

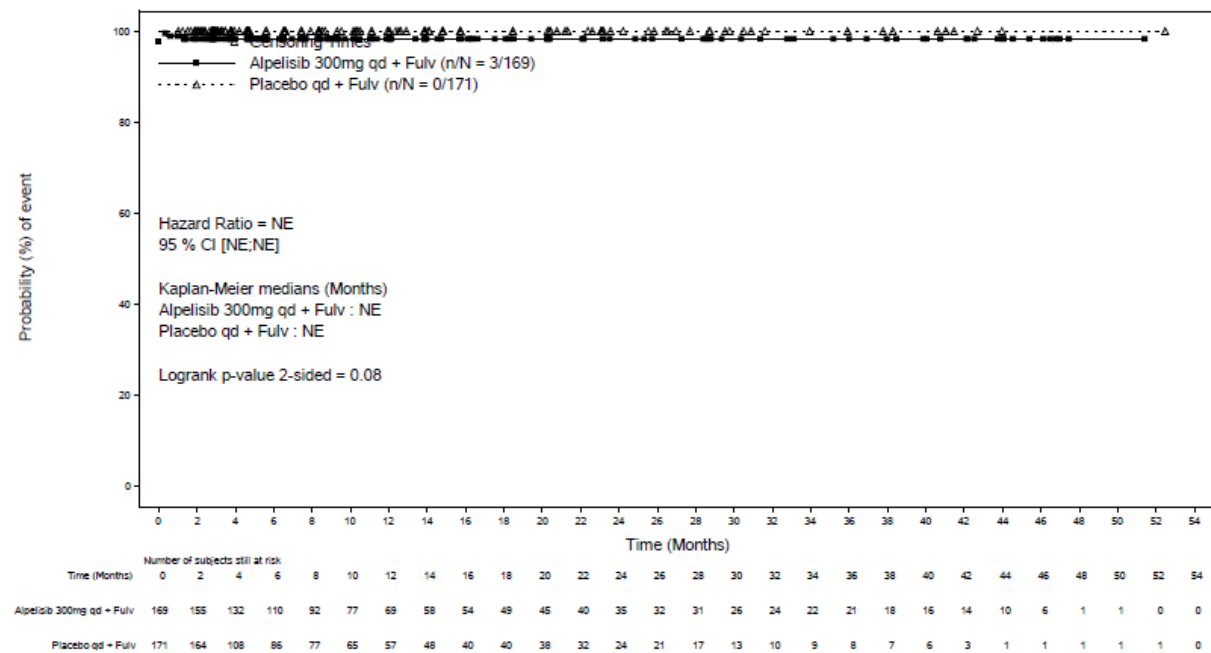


Abbildung 4-392: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere kutane Reaktionen (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

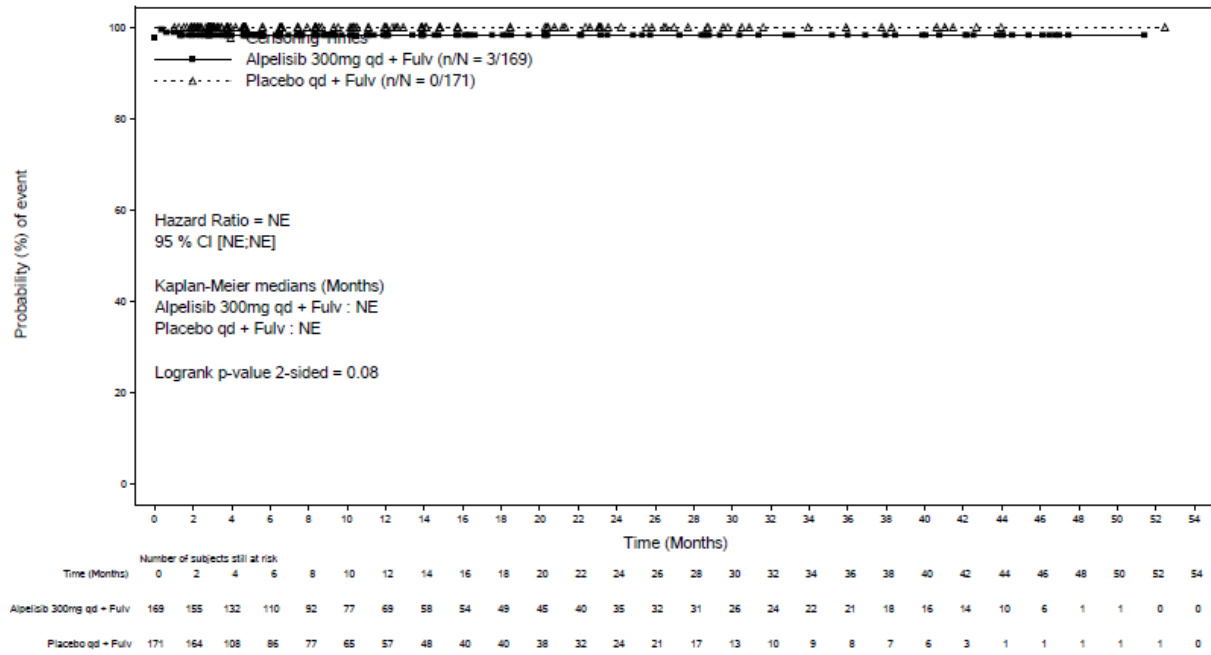


Abbildung 4-393: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere kutane Reaktionen (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

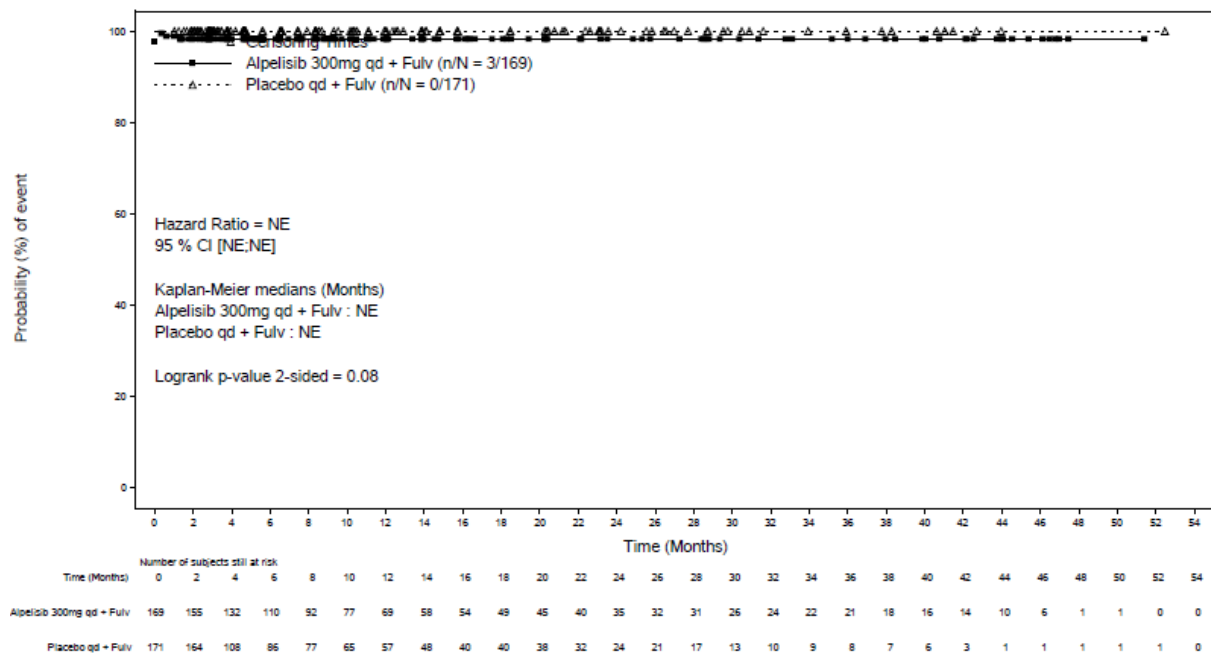


Abbildung 4-394: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere kutane Reaktionen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

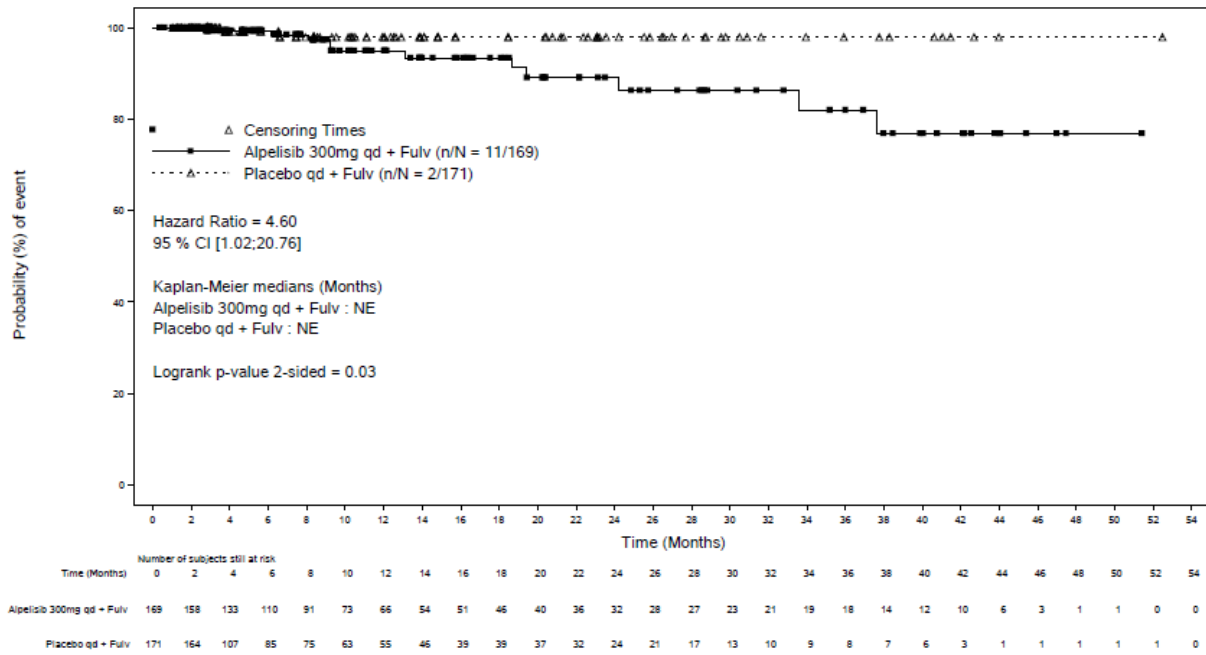


Abbildung 4-395: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Osteonekrose des Kiefers (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

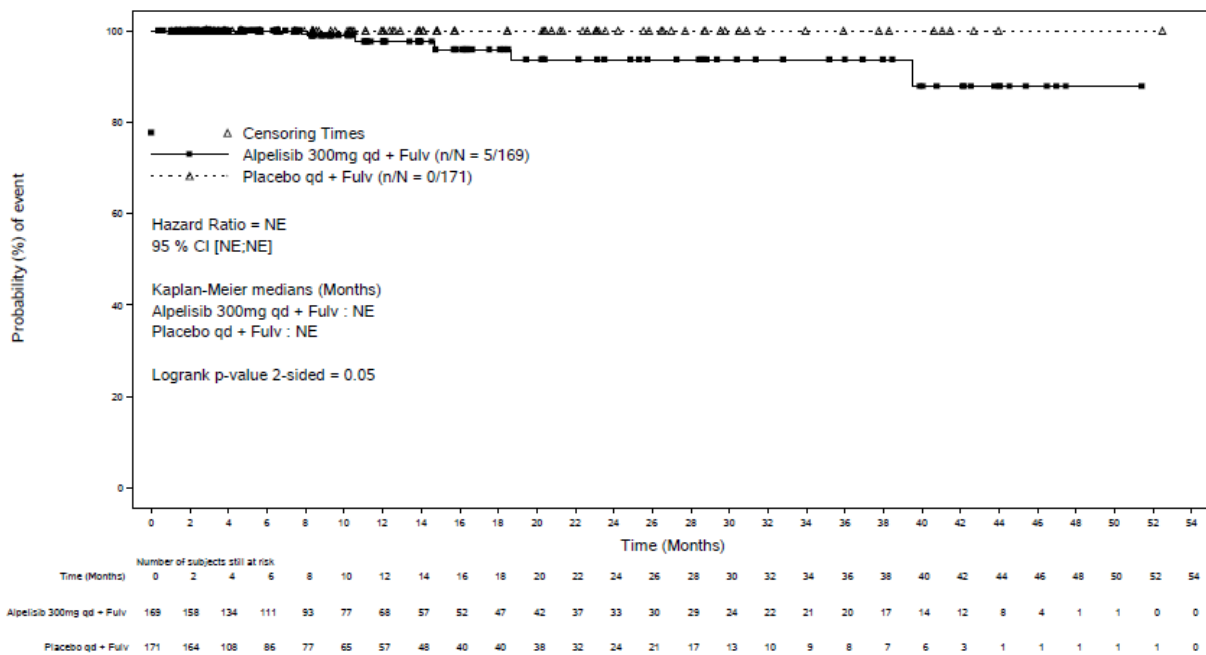


Abbildung 4-396: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Osteonekrose des Kiefers (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

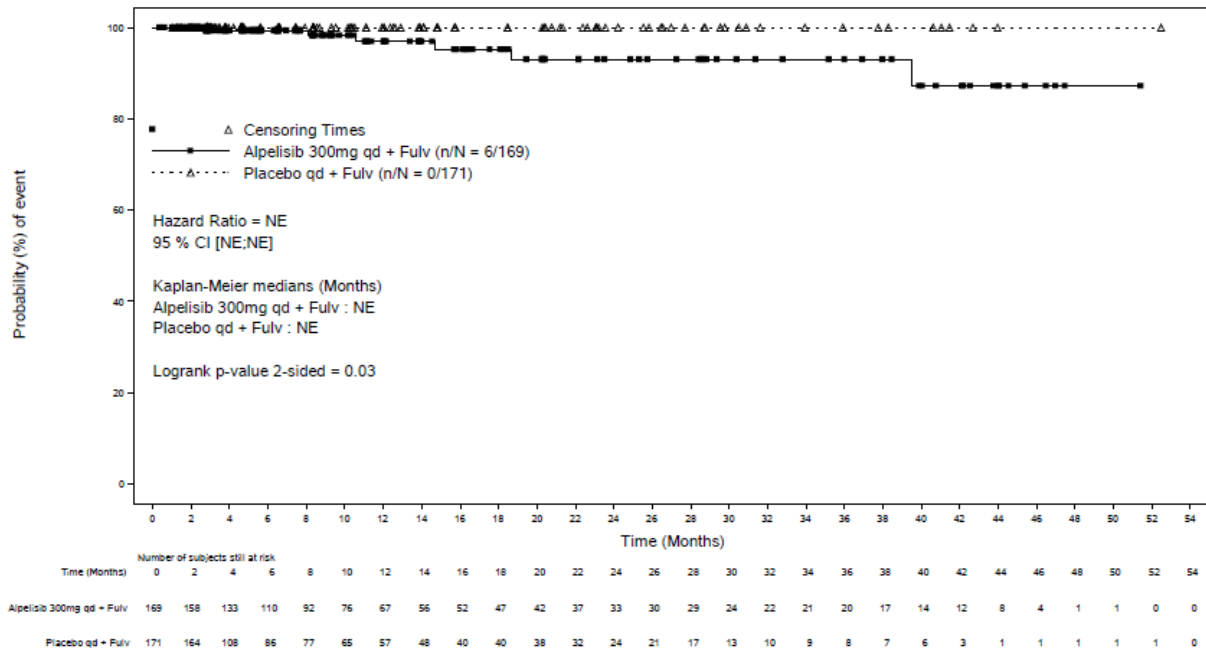


Abbildung 4-397: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Osteonekrose des Kiefers (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

4.7.6 Interaktionsterme für Subgruppenanalysen – 3. Datenschnitt

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen zu Wirksamkeitsendpunkten: Effektmodifikatoren zu Demographie-Parametern (SOLAR-1)

Endpunkt	Alter 3. Datenschnitt 23. April 2020	Alter < 65 vs. ≥ 65 Jahre	Alter < 75 vs. ≥ 75 Jahre	Ethnie	Region	Baseline- ECOG-PS	Endokrin- resistent vs. -sensitiv	Endokriner Status und Therapie- linie
Gesamtüberleben (OS)								
	p=0,813	p=0,823	p=0,434	p=0,326	p=0,794	p=0,562	p=0,854	
Progressionsfreies Überleben (PFS)								
	p=0,826	p=0,068	p=0,716	p=0,215	p=0,377	p=0,534	p=0,580	
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Fatigue								
	p=0,920	p=0,526	p=0,992	p=0,847	p=0,058	p=0,513	p=0,564	
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen								
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=0,995	p=1,000	p=1,000	
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Schmerzen								
	p=0,567	p=0,355	p=0,551	p=0,832	p<0,001	p=0,414	p=0,106	
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Dyspnoe								
	p=0,720	p=0,991	p=0,939	p=1,000	p=0,992	p=1,000	p=1,000	
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit								
	p=0,068	p=0,545	p=0,562	p=0,927	p=0,508	p=0,984	p=0,876	
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Appetitverlust								
	p=0,721	p=0,793	p=0,644	p=0,999	p=0,488	p=0,422	p=0,622	
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Obstipation								
	p=0,766	p=0,990	p=0,996	p=0,980	p=0,025	p=0,990	p=0,618	
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Diarrhoe								
	p=0,996	p=0,996	p=1,000	p=1,000	p=0,995	p=1,000	p=1,000	
Krankheitssymptomatik: BPI-SF: stärkster Schmerz								
	p=0,488	p=0,493	p=0,683	p=0,516	p=0,056	p=0,500	p=0,809	
Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Schweregrad-Index								
	p=0,916	p=0,803	p=0,627	p=0,634	p=0,008	p=0,359	p=0,508	
Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Interferenz-Index								
	p=0,555	p=0,441	p=0,778	p=0,405	p=0,008	p=0,795	p=0,679	
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 7 Punkte-Kriterium								
	p=0,213	p=0,190	p=0,518	p=0,847	p=0,598	p=0,782	p=0,134	
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium								
	p=0,063	p=0,076	p=0,467	p=0,597	p=0,879	p=0,952	p=0,163	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand								

Endpunkt	Alter	Alter	Ethnie	Region	Baseline- ECOG-PS	Endokrin- resistent vs. -sensitiv	Endokriner Status und Therapie- linie
3. Datenschnitt	< 65 vs.	< 75 vs.					
23. April 2020	≥ 65 Jahre	≥ 75 Jahre					
	p=0,454	p=0,411	p=0,585	p=0,808	p=0,081	p=0,455	p=0,939
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion							
	p=0,973	p=0,317	p=0,564	p=0,757	p=0,019	p=0,116	p=0,014
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion							
	p=0,297	p=0,785	p=0,506	p=0,875	p<0,001	p=0,898	p=0,565
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion							
	p=0,098	p=0,753	p=0,854	p=0,520	p=0,039	p=0,983	p=0,683
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion							
	p=0,927	p=0,465	p=0,755	p=0,939	p=0,095	p=0,175	p=0,293
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion							
	p=0,620	p=0,308	p=0,262	p=0,620	p=0,072	p=0,751	p=0,645

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen zu Wirksamkeitsendpunkten: Effektmodifikatoren zur Therapiehistorie (SOLAR-1)

Endpunkt 3. Datenschnitt 23. April 2020	Erste vs. zweite endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium	Vorherige Therapie mit CDK4/6- Inhibitor	Vorherige Chemo- therapie	Vorherige Therapie mit Tamoxifen
Gesamtüberleben (OS)				
	p=0,555	p=0,281	p=0,118	p=0,248
Progressionsfreies Überleben (PFS)				
	p=0,798	p=0,166	p=0,022	p=0,197
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Fatigue				
	p=0,557	p=0,839	p=0,173	p=0,755
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen				
	p=0,959	p=1,000	p=1,000	p=0,996
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Schmerzen				
	p=0,245	p=0,273	p=0,680	p=0,213
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Dyspnoe				
	p=0,991	p=0,994	p=0,957	p=0,994
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit				
	p=0,636	p=0,644	p=0,696	p=0,591
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Appetitverlust				
	p=0,206	p=0,992	p=0,988	p=0,823
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Obstipation				
	p=0,134	p=0,991	p=0,336	p=0,722
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Diarrhoe				
	p=0,997	p=0,997	p=1,000	p=0,996
Krankheitssymptomatik: BPI-SF: stärkster Schmerz				
	p=0,679	p=0,047	p=0,664	p=0,290
Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Schweregrad-Index				
	p=0,616	p=0,356	p=0,560	p=0,599
Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Interferenz-Index				
	p=0,677	p=0,133	p=0,398	p=0,798
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 7 Punkte-Kriterium				
	p=0,755	p=0,431	p=0,061	p=0,018
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium				
	p=0,627	p=0,350	p=0,021	p=0,007
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand				
	p=0,790	p=0,387	p=0,252	p=0,862

Endpunkt 3. Datenschnitt 23. April 2020	Erste vs. zweite endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium	Vorherige Therapie mit CDK4/6- Inhibitor	Vorherige Chemo- therapie	Vorherige Therapie mit Tamoxifen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion				
	p=0,575	p=0,984	p=0,103	p=0,022
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion				
	p=0,970	p=0,200	p=0,123	p=0,145
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion				
	p=0,493	p=0,410	p=0,122	p=0,532
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion				
	p=0,879	p=0,089	p=0,136	p=0,872
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion				
	p=0,530	p=0,492	p=0,126	p=0,983

Tabelle 4-104: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen zu Wirksamkeitsendpunkten: Effektmodifikatoren zu Metastasen (SOLAR-1)

Endpunkt 3. Datenschnitt 23. April 2020	Anzahl Metastasen- Lokalisationen < 3 vs. ≥ 3	Viszerale Erkrankung	Art der Metastasen Lunge und/oder Leber	Art der Metastasen Lunge	Art der Metastasen Leber	Art der Metastasen nur Knochen
Gesamtüberleben (OS)						
	p=0,297	p=0,326	p=0,124	p=0,948	p=0,351	p=0,076
Progressionsfreies Überleben (PFS)						
	p=0,577	p=0,666	p=0,253	p=0,737	p=0,387	p=0,753
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Fatigue						
	p=0,338	p=0,040	p=0,020	p=0,042	p=0,341	p=0,104
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen						
	p=0,917	p=0,994	p=0,994	p=0,853	p=0,996	p=0,996
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Schmerzen						
	p=0,408	p=0,611	p=0,304	p=0,398	p=0,490	p=0,429
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Dyspnoe						
	p=0,993	p=0,564	p=0,733	p=0,197	p=0,483	p=0,993
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit						
	p=0,753	p=0,292	p=0,385	p=0,292	p=0,762	p=0,946
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Appetitverlust						
	p=0,902	p=0,356	p=0,457	p=0,019	p=0,579	p=0,358
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Obstipation						
	p=0,558	p=0,961	p=0,976	p=0,536	p=0,592	p=0,943
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Diarrhoe						
	p=1,000	p=0,997	p=0,995	p=1,000	p=0,997	p=0,997
Krankheitssymptomatik: BPI-SF: stärkster Schmerz						
	p=0,845	p=0,872	p=0,407	p=0,523	p=0,631	p=0,637
Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Schweregrad-Index						
	p=0,136	p=0,172	p=0,053	p=0,127	p=0,076	p=0,074
Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Interferenz-Index						
	p=0,763	p=0,914	p=0,343	p=0,781	p=0,174	p=0,879
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 7 Punkte-Kriterium						
	p=0,393	p=0,777	p=0,325	p=0,185	p=0,733	p=0,288
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium						
	p=0,593	p=0,620	p=0,214	p=0,093	p=0,591	p=0,201

Endpunkt	Anzahl Metastasen-Lokalisationen	Viszerale Erkrankung	Art der Metastasen Lunge und/oder Leber	Art der Metastasen Lunge	Art der Metastasen Leber	Art der Metastasen nur Knochen
3. Datenschnitt	< 3 vs. ≥ 3					
23. April 2020						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand						
	p=0,483	p=0,360	p=0,745	p=0,478	p=0,090	p=0,602
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion						
	p=0,375	p=0,068	p=0,033	p=0,232	p=0,149	p=0,076
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion						
	p=0,654	p=0,173	p=0,103	p=0,037	p=0,967	p=0,121
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion						
	p=0,899	p=0,167	p=0,184	p=0,006	p=0,502	p=0,976
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion						
	p=0,592	p=0,234	p=0,399	p=0,056	p=0,924	p=0,446
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion						
	p=0,807	p=0,964	p=0,976	p=0,086	p=0,099	p=0,763

Tabelle 4-105: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen zu Wirksamkeitsendpunkten: Effektmodifikatoren zu Erkrankungs-Charakteristika bzgl. Hormonrezeptorstatus, PIK3CA-Mutation und Verlust der PTEN-Expression (SOLAR-1)

Endpunkt 3. Datenschnitt 23. April 2020	Progesteron- rezeptor positiv ja vs. nein	Beide Hormon- rezeptoren positiv ja vs. nein	PIK3CA- Mutation E542K vs. E545X vs. H1047X	PIK3CA- Mutation nach Lokalisation Exon 9 vs. Exon 20	Verlust der PTEN- Expression
Gesamtüberleben (OS)					
	p=0,376	p=0,387	p=0,211	p=0,568	p=0,057
Progressionsfreies Überleben (PFS)					
	p=0,505	p=0,505	p=0,796	p=0,444	p=0,089
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Fatigue					
	p=0,440	p=0,461	p=0,913	p=0,989	p=0,606
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen					
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=0,870	p=1,000
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Schmerzen					
	p=0,259	p=0,274	p=0,973	p=0,865	p=0,169
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Dyspnoe					
	p=0,994	p=0,994	p=0,955	p=0,942	p=1,000
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit					
	p=0,263	p=0,273	p=0,904	p=0,668	p=0,990
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Appetitverlust					
	p=0,039	p=0,037	p=0,728	p=0,325	p=1,000
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Obstipation					
	p=0,627	p=0,612	p=0,969	p=0,372	p=0,347
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Diarrhoe					
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Krankheitssymptomatik: BPI-SF: stärkster Schmerz					
	p=0,784	p=0,676	p=0,276	p=0,401	p=0,661
Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Schweregrad-Index					
	p=0,924	p=0,841	p=0,671	p=0,370	p=0,956
Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Interferenz-Index					
	p=0,811	p=0,778	p=0,788	p=0,879	p=0,397
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 7 Punkte-Kriterium					
	p=0,776	p=0,742	p=0,887	p=0,622	p=0,307
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium					
	p=0,746	p=0,779	p=0,622	p=0,394	p=0,386

Endpunkt 3. Datenschnitt 23. April 2020	Progesteron- rezeptor positiv ja vs. nein	Beide Hormon- rezeptoren positiv ja vs. nein	PIK3CA- Mutation E542K vs. E545X vs. H1047X	PIK3CA- Mutation nach Lokalisation Exon 9 vs. Exon 20	Verlust der PTEN- Expression
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand					
	p=0,491	p=0,477	p=0,503	p=0,319	p=0,150
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion					
	p=0,665	p=0,635	p=0,411	p=0,400	p=0,982
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion					
	p=0,459	p=0,486	p=0,342	p=0,168	p=0,152
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion					
	p=0,796	p=0,832	p=0,871	p=0,696	p=0,788
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion					
	p=0,575	p=0,547	p=0,378	p=0,356	p=0,884
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion					
	p=0,601	p=0,574	p=0,834	p=0,853	p=0,500

Tabelle 4-106: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von Verträglichkeitsendpunkten (UE nach SOC/PT nur bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation): Effektmodifikatoren zu Demographie-Parametern (SOLAR-1)

Endpunkt	Alter 3. Datenschnitt 23. April 2020	Alter < 75 vs. >= 75 Jahre	Ethnie	Region	Baseline- ECOG-PS	Endokrin- resistent vs. -sensitiv	Endokriner Status und Therapie- linie
Unerwünschte Ereignisse (UE)							
	p=0,793	p=0,734	p=0,274	p=0,050	p=0,621	p=0,286	p=0,565
Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4							
	p=0,731	p=0,056	p=0,330	p=0,415	p=0,400	p=0,114	p=0,272
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse							
	p=0,492	p=0,058	p=0,624	p=0,574	p=0,817	p=0,584	p=0,578
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten							
	p=0,977	p=0,948	p=0,995	p=0,953	p=0,492	p=0,645	p=0,620
UE: SOC Erkrankungen des Nervensystems							
	p=0,287	p=0,646	p=0,015	p=0,096	p=0,594	p=0,647	p=0,514
UE: SOC Psychiatrische Störungen							
	p=0,126	p=0,789	p=0,996	p=0,945	p=0,862	p=0,454	p=0,403
UE: SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes							
	p=0,052	p=0,130	p=0,582	p=0,314	p=0,541	p=0,871	p=0,682
UE: SOC Augenerkrankungen							
	p=0,063	p=0,781	p=0,958	p=0,430	p=0,128	p=0,995	p=0,424
UE: SOC Gastrointestinale Erkrankungen							
	p=0,420	p=0,100	p=0,057	p=0,379	p=0,111	p=0,292	p=0,804
UE: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
	p=0,767	p=0,805	p=0,363	p=0,154	p=0,026	p=0,310	p=0,638
UE: SOC Untersuchungen							
	p=0,187	p=0,252	p=0,894	p=0,666	p=0,802	p=0,040	p=0,732
UE: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
	p=0,393	p=0,038	p=0,074	p=0,002	p=0,466	p=0,309	p=0,471
UE: SOC Erkrankungen des Immunsystems							
	p=0,854	p=1,000	p=0,786	p=0,950	p=0,994	p=0,854	p=0,999
UE: PT Trockene Haut							
	p=0,741	p=0,368	p=0,994	p=0,842	p=0,320	p=1,000	p=0,866
UE: PT Geschmackssinnstörung							
	p=0,336	p=0,989	p=0,345	p=0,985	p=0,704	p=0,183	p=0,990
UE: PT Dyspepsie/Verdauungsstörungen							

Endpunkt	Alter	Alter	Ethnie	Region	Baseline- ECOG-PS	Endokrin- resistent vs. -sensitiv	Endokriner Status und Therapie- linie
3. Datenschnitt 23. April 2020	< 65 vs. ≥ 65 Jahre	< 75 vs. ≥ 75 Jahre					
	p=0,810	p=0,991	p=0,656	p=0,413	p=0,150	p=1,000	p=0,638
UE: PT Hyperglykämie							
	p=0,562	p=0,227	p=0,981	p=0,042	p=0,852	p=0,615	p=0,998
UE: PT Hypokaliämie							
	p=0,919	p=0,990	p=0,993	p=0,900	p=0,120	p=0,479	p=0,986
UE: PT Insomnie/Schlaflosigkeit							
	p=0,460	p=0,999	p=0,999	p=0,988	p=0,379	p=0,922	p=1,000
UE: PT Schleimhautentzündung							
	p=0,968	p=0,987	p=0,950	p=0,941	p=0,736	p=0,984	p=0,854
UE: PT Alopezie							
	p=0,848	p=0,987	p=0,994	p=0,996	p=0,737	p=0,914	p=0,994
UE: PT Übelkeit							
	p=0,629	p=0,158	p=0,113	p=0,114	p=0,278	p=0,033	p=0,823
UE: PT Periphere Ödeme							
	p=0,223	p=0,394	p=0,995	p=0,970	p=0,492	p=0,983	p=0,301
UE: PT Juckreiz							
	p=0,195	p=0,990	p=0,995	p=0,494	p=0,767	p=0,178	p=0,634
UE: PT Exanthem/Hautausschlag							
	p=0,951	p=0,330	p=0,992	p=0,134	p=0,577	p=0,797	p=0,856
UE: PT Makulopapulöser Hautausschlag							
	p=0,992	p=0,990	p=0,995	p=1,000	p=0,990	p=1,000	p=1,000
UE: PT Stomatitis							
	p=0,497	p=0,089	p=0,990	p=0,817	p=0,744	p=0,376	p=0,429
UE: PT Erbrechen							
	p=0,167	p=0,711	p=0,472	p=0,213	p=0,374	p=0,168	p=0,457
UE: PT Gewichtsabnahme							
	p=0,989	p=0,986	p=0,993	p=0,800	p=0,989	p=1,000	p=1,000
UE: PT Serumkreatinin erhöht							
	p=0,992	p=0,992	p=1,000	p=1,000	p=0,991	p=1,000	p=1,000
UE: PT Appetitabnahme							
	p=0,901	p=0,987	p=0,389	p=0,570	p=0,043	p=0,041	p=0,715
UE: PT Diarrhoe							
	p=0,025	p=0,120	p=0,506	p=0,744	p=0,783	p=0,561	p=0,695

Endpunkt	Alter	Alter	Ethnie	Region	Baseline- ECOG-PS	Endokrin- resistent vs. -sensitiv	Endokriner Status und Therapie- linie
3. Datenschnitt 23. April 2020	< 65 vs. ≥ 65 Jahre	< 75 vs. ≥ 75 Jahre					
UE: PT Mundtrockenheit							
	p=0,991	p=0,992	p=0,995	p=0,388	p=0,241	p=0,165	p=0,967
UE: PT Amylase erhöht							
	p=0,895	p=0,992	p=0,995	p=0,877	p=0,229	p=0,828	p=0,533
UE: PT Aphthöse Ulzeration							
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=0,994	p=1,000	p=1,000
UE: PT Aspartat-Aminotransferase erhöht							
	p=0,383	p=0,991	p=0,600	p=0,984	p=0,013	p=0,623	p=0,960
UE: PT Lymphödem							
	p=0,582	p=0,991	p=0,997	p=1,000	p=0,523	p=1,000	p=1,000
UE: PT Muskelspasmen							
	p=0,230	p=0,990	p=0,995	p=0,768	p=0,283	p=0,245	p=0,463
UE: PT Osteonekrose des Kiefers							
	p=0,999	p=0,999	p=0,999	p=1,000	p=0,999	p=1,000	p=1,000
UE: PT Erythem							
	p=0,994	p=1,000	p=0,995	p=1,000	p=0,992	p=1,000	p=1,000

Tabelle 4-107: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von Verträglichkeitsendpunkten (UE nach SOC/PT nur bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation): Effektmodifikatoren zur Therapiehistorie (SOLAR-1)

Endpunkt 3. Datenschnitt 23. April 2020	Erste vs. zweite endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium	Vorherige Therapie mit CDK4/6- Inhibitor	Vorherige Chemo- therapie	Vorherige Therapie mit Tamoxifen
Unerwünschte Ereignisse (UE)				
	p=0,299	p=0,177	p=0,639	p=0,580
Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4				
	p=0,276	p=0,464	p=0,180	p=0,945
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
	p=0,546	p=0,581	p=0,722	p=0,955
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten				
	p=0,724	p=0,986	p=0,840	p=0,447
UE: SOC Erkrankungen des Nervensystems				
	p=0,331	p=0,942	p=0,795	p=0,468
UE: SOC Psychiatrische Störungen				
	p=0,336	p=0,513	p=0,925	p=0,835
UE: SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
	p=0,614	p=0,408	p=0,491	p=0,094
UE: SOC Augenerkrankungen				
	p=0,779	p=0,166	p=0,720	p=0,252
UE: SOC Gastrointestinale Erkrankungen				
	p=0,611	p=0,593	p=0,798	p=0,746
UE: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
	p=0,856	p=0,338	p=0,738	p=0,553
UE: SOC Untersuchungen				
	p=0,753	p=0,506	p=0,670	p=0,413
UE: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
	p=0,845	p=0,158	p=0,312	p=0,034
UE: SOC Erkrankungen des Immunsystems				
	p=0,992	p=0,992	p=0,990	p=0,399
UE: PT Trockene Haut				
	p=0,995	p=0,988	p=0,383	p=0,555
UE: PT Geschmackssinnstörung				
	p=0,698	p=0,999	p=0,779	p=0,758
UE: PT Dyspepsie/Verdauungsstörungen				

Endpunkt 3. Datenschnitt 23. April 2020	Erste vs. zweite endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium	Vorherige Therapie mit CDK4/6- Inhibitor	Vorherige Chemo- therapie	Vorherige Therapie mit Tamoxifen
	p=0,187	p=0,348	p=0,434	p=0,379
UE: PT Hyperglykämie				
	p=0,411	p=0,669	p=0,101	p=0,206
UE: PT Hypokaliämie				
	p=0,738	p=0,991	p=0,135	p=0,134
UE: PT Insomnie/Schlaflosigkeit				
	p=0,992	p=0,992	p=0,433	p=0,554
UE: PT Schleimhautentzündung				
	p=0,973	p=0,989	p=0,611	p=0,952
UE: PT Alopezie				
	p=0,282	p=0,990	p=0,847	p=0,238
UE: PT Übelkeit				
	p=0,635	p=0,766	p=0,526	p=0,912
UE: PT Periphere Ödeme				
	p=0,053	p=1,000	p=0,929	p=0,097
UE: PT Juckreiz				
	p=0,306	p=0,100	p=0,962	p=0,188
UE: PT Exanthem/Hautausschlag				
	p=0,839	p=0,036	p=0,960	p=0,169
UE: PT Makulopapulöser Hautausschlag				
	p=0,992	p=0,992	p=1,000	p=0,991
UE: PT Stomatitis				
	p=0,830	p=0,430	p=0,768	p=0,983
UE: PT Erbrechen				
	p=0,238	p=0,730	p=0,116	p=0,147
UE: PT Gewichtsabnahme				
	p=0,989	p=0,989	p=1,000	p=0,987
UE: PT Serumkreatinin erhöht				
	p=0,992	p=0,999	p=1,000	p=0,991
UE: PT Appetitabnahme				
	p=0,257	p=0,433	p=0,809	p=0,794
UE: PT Diarrhoe				
	p=0,966	p=0,786	p=0,579	p=0,592
UE: PT Mundtrockenheit				

Endpunkt	Erste vs. zweite endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium	Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor	Vorherige Chemotherapie	Vorherige Therapie mit Tamoxifen
3. Datenschnitt				
23. April 2020	p=0,940	p=0,988	p=0,865	p=0,548
UE: PT Amylase erhöht				
	p=0,322	p=1,000	p=0,284	p=0,409
UE: PT Aphthöse Ulzeration				
	p=0,993	p=0,994	p=1,000	p=0,994
UE: PT Aspartat-Aminotransferase erhöht				
	p=0,468	p=0,991	p=0,792	p=0,639
UE: PT Lymphödem				
	p=0,721	p=0,992	p=0,988	p=0,992
UE: PT Muskelspasmen				
	p=0,642	p=0,992	p=0,921	p=0,616
UE: PT Osteonekrose des Kiefers				
	p=0,999	p=1,000	p=1,000	p=0,999
UE: PT Erythem				
	p=0,767	p=0,992	p=1,000	p=0,624

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von Verträglichkeitsendpunkten (UE nach SOC/PT nur bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation): Effektmodifikatoren zu Metastasen (SOLAR-1)

Endpunkt 3. Datenschnitt 23. April 2020	Anzahl Metastasen- Lokalisationen < 3 vs. ≥ 3	Viszerale Erkrankung	Art der Metastasen Lunge und/ oder Leber	Art der Metastasen Lunge	Art der Metastasen Leber	Art der Metastasen nur Knochen
Unerwünschte Ereignisse (UE)						
	p=0,065	p=0,107	p=0,255	p=0,074	p=0,527	p=0,009
Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4						
	p=0,110	p=0,464	p=0,549	p=0,604	p=0,883	p=0,972
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
	p=0,552	p=0,792	p=0,875	p=0,649	p=0,774	p=0,611
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten						
	p=0,415	p=0,227	p=0,589	p=0,126	p=0,595	p=0,539
UE: SOC Erkrankungen des Nervensystems						
	p=0,333	p=0,475	p=0,893	p=0,593	p=0,426	p=0,490
UE: SOC Psychiatrische Störungen						
	p=0,413	p=0,418	p=0,174	p=0,819	p=0,259	p=0,030
UE: SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						
	p=0,204	p=0,316	p=0,342	p=0,289	p=0,186	p=0,644
UE: SOC Augenerkrankungen						
	p=0,954	p=0,262	p=0,250	p=0,039	p=0,363	p=0,370
UE: SOC Gastrointestinale Erkrankungen						
	p=0,363	p=0,318	p=0,517	p=0,839	p=0,319	p=0,091
UE: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
	p=0,108	p=0,212	p=0,290	p=0,223	p=0,883	p=0,057
UE: SOC Untersuchungen						
	p=0,872	p=0,799	p=0,922	p=0,203	p=0,227	p=0,614
UE: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
	p=0,538	p=0,585	p=0,552	p=0,783	p=0,090	p=0,489
UE: SOC Erkrankungen des Immunsystems						
	p=0,993	p=0,994	p=0,991	p=0,992	p=0,994	p=0,992
UE: PT Trockene Haut						
	p=0,656	p=0,523	p=0,854	p=0,986	p=0,520	p=0,448
UE: PT Geschmackssinnstörung						
	p=0,988	p=0,442	p=0,606	p=0,459	p=0,994	p=0,991
UE: PT Dyspepsie/Verdauungsstörungen						

Endpunkt 3. Datenschnitt 23. April 2020	Anzahl Metastasen- Lokalisationen < 3 vs. ≥ 3	Viszerale Erkrankung	Art der Metastasen Lunge und/ oder Leber	Art der Metastasen Lunge	Art der Metastasen Leber	Art der Metastasen nur Knochen
	p=0,702	p=0,310	p=0,461	p=0,739	p=0,988	p=0,626
UE: PT Hyperglykämie						
	p=0,832	p=0,159	p=0,230	p=0,842	p=0,176	p=0,616
UE: PT Hypokaliämie						
	p=0,466	p=0,243	p=0,286	p=0,651	p=0,841	p=0,991
UE: PT Insomnie/Schlaflosigkeit						
	p=0,820	p=0,789	p=0,589	p=0,989	p=0,417	p=0,992
UE: PT Schleimhautentzündung						
	p=0,586	p=0,794	p=0,880	p=0,931	p=0,537	p=0,991
UE: PT Alopezie						
	p=0,739	p=0,472	p=0,745	p=0,552	p=0,832	p=0,535
UE: PT Übelkeit						
	p=0,006	p=0,676	p=0,504	p=0,450	p=0,757	p=0,590
UE: PT Periphere Ödeme						
	p=0,183	p=0,536	p=0,598	p=0,860	p=0,172	p=0,633
UE: PT Juckreiz						
	p=0,403	p=0,887	p=0,664	p=0,345	p=0,988	p=0,493
UE: PT Exanthem/Hautausschlag						
	p=0,598	p=0,024	p=0,181	p=0,552	p=0,069	p=0,254
UE: PT Makulopapulöser Hautausschlag						
	p=0,991	p=0,993	p=0,993	p=0,989	p=0,992	p=0,992
UE: PT Stomatitis						
	p=0,125	p=0,194	p=0,168	p=0,079	p=0,420	p=0,537
UE: PT Erbrechen						
	p=0,614	p=0,594	p=0,884	p=0,703	p=0,767	p=0,638
UE: PT Gewichtsabnahme						
	p=0,987	p=0,984	p=0,989	p=0,989	p=0,988	p=0,989
UE: PT Serumkreatinin erhöht						
	p=0,992	p=0,993	p=0,990	p=0,991	p=0,993	p=0,992
UE: PT Appetitabnahme						
	p=0,102	p=0,780	p=0,421	p=0,784	p=0,165	p=0,359
UE: PT Diarrhoe						
	p=0,262	p=0,010	p=0,029	p=0,342	p=0,022	p=0,093

Endpunkt 3. Datenschnitt 23. April 2020	Anzahl Metastasen- Lokalisationen < 3 vs. ≥ 3	Viszerale Erkrankung	Art der Metastasen Lunge und/ oder Leber	Art der Metastasen Lunge	Art der Metastasen Leber	Art der Metastasen nur Knochen
UE: PT Mundtrockenheit						
	p=0,321	p=0,425	p=0,274	p=0,567	p=0,284	p=0,991
UE: PT Amylase erhöht						
	p=0,671	p=0,192	p=0,392	p=0,436	p=0,992	p=0,853
UE: PT Aphthöse Ulzeration						
	p=0,993	p=0,993	p=0,992	p=0,994	p=0,993	p=0,994
UE: PT Aspartat-Aminotransferase erhöht						
	p=0,503	p=0,036	p=0,036	p=0,120	p=0,209	p=0,989
UE: PT Lymphödem						
	p=0,991	p=0,994	p=0,993	p=0,993	p=0,994	p=0,994
UE: PT Muskelspasmen						
	p=0,927	p=0,696	p=0,842	p=0,980	p=0,998	p=0,990
UE: PT Osteonekrose des Kiefers						
	p=0,999	p=0,999	p=0,999	p=0,999	p=0,999	p=0,999
UE: PT Erythem						
	p=0,993	p=0,991	p=0,993	p=0,992	p=0,992	p=0,994

Tabelle 4-109: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von Verträglichkeitsendpunkten (UE nach SOC/PT nur bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation): Effektmodifikatoren zu Erkrankungs-Charakteristika bzgl. Hormonrezeptorstatus, PIK3CA-Mutation und Verlust der PTEN-Expression (SOLAR-1)

Endpunkt 3. Datenschnitt 23. April 2020	Progesteron- rezeptor positiv ja vs. nein	Beide Hormon- rezeptoren positiv ja vs. nein	PIK3CA- Mutation E542K vs. E545X vs. H1047X	PIK3CA- Mutation nach Lokalisation Exon 9 vs. Exon 20	Verlust der PTEN- Expression
Unerwünschte Ereignisse (UE)					
	p=0,172	p=0,185	p=0,439	p=0,846	p=0,735
Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4					
	p=0,433	p=0,420	p=0,318	p=0,469	p=0,540
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
	p=0,552	p=0,566	p=0,953	p=0,418	p=0,533
UE, die zum Therapieabbruch führten					
	p=0,198	p=0,189	p=0,861	p=0,832	p=0,989
UE: SOC Erkrankungen des Nervensystems					
	p=0,900	p=0,895	p=0,895	p=0,416	p=0,715
UE: SOC Psychiatrische Störungen					
	p=0,714	p=0,693	p=0,981	p=0,912	p=0,883
UE: SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
	p=0,526	p=0,548	p=0,653	p=0,872	p=0,979
UE: SOC Augenerkrankungen					
	p=0,673	p=0,686	p=0,984	p=0,950	p=0,807
UE: SOC Gastrointestinale Erkrankungen					
	p=0,220	p=0,232	p=0,446	p=0,308	p=0,530
UE: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
	p=0,512	p=0,563	p=0,035	p=0,651	p=0,957
UE: SOC Untersuchungen					
	p=0,042	p=0,042	p=0,242	p=0,418	p=0,959
UE: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
	p=0,299	p=0,290	p=0,073	p=0,679	p=0,097
UE: SOC Erkrankungen des Immunsystems					
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
UE: PT Trockene Haut					
	p=0,415	p=0,405	p=0,387	p=0,302	p=0,991
UE: PT Geschmackssinnstörung					
	p=0,990	p=0,990	p=0,525	p=0,909	p=0,426
UE: PT Dyspepsie/Verdauungsstörungen					

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

Endpunkt 3. Datenschnitt 23. April 2020	Progesteron- rezeptor positiv ja vs. nein	Beide Hormon- rezeptoren positiv ja vs. nein	PIK3CA- Mutation E542K vs. E545X vs. H1047X	PIK3CA- Mutation nach Lokalisation Exon 9 vs. Exon 20	Verlust der PTEN- Expression
	p=0,630	p=0,616	p=0,987	p=0,604	p=0,999
UE: PT Hyperglykämie					
	p=0,619	p=0,607	p=0,246	p=0,833	p=0,981
UE: PT Hypokaliämie					
	p=0,859	p=0,872	p=0,820	p=0,900	p=0,999
UE: PT Insomnie/Schlaflosigkeit					
	p=0,845	p=0,834	p=1,000	p=0,992	p=0,993
UE: PT Schleimhautentzündung					
	p=0,342	p=0,333	p=0,256	p=0,190	p=0,991
UE: PT Alopezie					
	p=0,825	p=0,813	p=1,000	p=0,989	p=0,990
UE: PT Übelkeit					
	p=0,234	p=0,252	p=0,711	p=0,514	p=0,447
UE: PT Periphere Ödeme					
	p=0,545	p=0,555	p=0,401	p=0,380	p=0,986
UE: PT Juckreiz					
	p=0,906	p=0,918	p=0,742	p=0,108	p=0,999
UE: PT Exanthem/Hautausschlag					
	p=0,528	p=0,532	p=0,844	p=0,228	p=0,999
UE: PT Makulopapulöser Hautausschlag					
	p=0,991	p=0,990	p=1,000	p=0,992	p=0,993
UE: PT Stomatitis					
	p=0,766	p=0,788	p=0,680	p=0,303	p=0,987
UE: PT Erbrechen					
	p=0,766	p=0,788	p=0,272	p=0,222	p=0,980
UE: PT Gewichtsabnahme					
	p=0,989	p=0,990	p=1,000	p=0,990	p=0,991
UE: PT Serumkreatinin erhöht					
	p=0,993	p=0,993	p=1,000	p=0,993	p=0,995
UE: PT Appetitabnahme					
	p=0,816	p=0,804	p=0,162	p=0,128	p=0,985
UE: PT Diarrhoe					
	p=0,700	p=0,729	p=0,438	p=0,704	p=0,983
UE: PT Mundtrockenheit					
	p=0,717	p=0,704	p=1,000	p=0,991	p=0,991

Endpunkt 3. Datenschnitt 23. April 2020	Progesteron- rezeptor positiv ja vs. nein	Beide Hormon- rezeptoren positiv ja vs. nein	PIK3CA- Mutation E542K vs. E545X vs. H1047X	PIK3CA- Mutation nach Lokalisation Exon 9 vs. Exon 20	Verlust der PTEN- Expression
UE: PT Amylase erhöht					
	p=0,234	p=0,237	p=0,213	p=0,262	p=0,993
UE: PT Aphthöse Ulzeration					
	p=0,992	p=0,992	p=1,000	p=0,995	p=0,992
UE: PT Aspartat-Aminotransferase erhöht					
	p=0,579	p=0,566	p=0,395	p=0,414	p=0,991
UE: PT Lymphödem					
	p=0,424	p=0,417	p=1,000	p=0,994	p=1,000
UE: PT Muskelspasmen					
	p=0,066	p=0,064	p=0,540	p=0,832	p=0,927
UE: PT Osteonekrose des Kiefers					
	p=0,999	p=0,999	p=1,000	p=0,999	p=1,000
UE: PT Erythem					
	p=0,993	p=0,993	p=1,000	p=0,994	p=1,000

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von schweren (CTCAE-Grad 3/4) oder schwerwiegenden UE nach SOC/PT bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation: Effektmodifikatoren zu Demographie-Parametern (SOLAR-1)

Endpunkt	Alter	Alter	Ethnie	Region	Baseline- ECOG-PS	Endokrin- resistent vs. -sensitiv	Endokriner Status und Therapie- linie
3. Datenschnitt 23. April 2020	< 65 vs. ≥ 65 Jahre	< 75 vs. ≥ 75 Jahre					
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes							
	p=0,990	p=0,987	p=1,000	p=1,000	p=0,989	p=1,000	p=1,000
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Gefäßerkrankungen							
	p=0,308	p=0,994	p=0,921	p=0,958	p=0,992	p=1,000	p=0,873
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Gastrointestinale Erkrankungen							
	p=0,477	p=0,401	p=0,407	p=0,992	p=0,654	p=0,996	p=0,949
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
	p=0,991	p=0,992	p=1,000	p=1,000	p=0,992	p=1,000	p=1,000
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
	p=0,456	p=0,142	p=0,468	p=0,652	p=0,669	p=0,645	p=0,940
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
	p=0,967	p=1,000	p=0,784	p=0,640	p=0,088	p=0,599	p=0,766
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Diarrhoe							
	p=0,994	p=0,994	p=1,000	p=1,000	p=0,993	p=1,000	p=1,000
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Hyperglykämie							
	p=0,989	p=0,986	p=1,000	p=1,000	p=0,987	p=1,000	p=1,000
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Hypokaliämie							
	p=0,990	p=0,992	p=1,000	p=1,000	p=0,993	p=1,000	p=1,000
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Exanthem/Hautausschlag							
	p=0,993	p=0,991	p=1,000	p=1,000	p=0,991	p=1,000	p=1,000
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Makulopapulöser Hautausschlag							
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegende UE: SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes							
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegende UE: SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
	p=0,994	p=0,995	p=1,000	p=1,000	p=0,995	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegende UE: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
	p=0,161	p=0,989	p=1,000	p=0,512	p=0,308	p=0,839	p=0,977

Endpunkt	Alter	Alter	Ethnie	Region	Baseline- ECOG-PS	Endokrin- resistent vs. -sensitiv	Endokriner Status und Therapie- linie
3. Datenschnitt 23. April 2020	< 65 vs. ≥ 65 Jahre	< 75 vs. ≥ 75 Jahre					
Schwerwiegende UE: PT Hyperglykämie							
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000

Tabelle 4-111: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von schweren (CTCAE-Grad 3/4) oder schwerwiegenden UE nach SOC/PT bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation: Effektmodifikatoren zur Therapiehistorie (SOLAR-1)

Endpunkt 3. Datenschnitt 23. April 2020	Erste vs. zweite endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium	Vorherige Therapie mit CDK4/6- Inhibitor	Vorherige Chemo- therapie	Vorherige Therapie mit Tamoxifen
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
	p=1,000	p=0,989	p=1,000	p=0,988
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Gefäßerkrankungen				
	p=0,168	p=1,000	p=0,564	p=0,752
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Gastrointestinale Erkrankungen				
	p=0,484	p=0,271	p=0,821	p=0,634
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
	p=0,991	p=0,999	p=1,000	p=0,993
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
	p=0,985	p=0,537	p=0,542	p=0,447
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
	p=0,945	p=0,992	p=0,732	p=0,735
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Diarrhoe				
	p=1,000	p=0,999	p=1,000	p=0,993
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Hyperglykämie				
	p=0,989	p=0,988	p=1,000	p=0,987
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Hypokaliämie				
	p=0,991	p=0,994	p=1,000	p=0,993
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Exanthem/Hautausschlag				
	p=1,000	p=0,999	p=1,000	p=0,991
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Makulopapulöser Hautausschlag				
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegende UE: SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegende UE: SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
	p=0,993	p=1,000	p=1,000	p=0,993
Schwerwiegende UE: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
	p=0,624	p=0,987	p=0,594	p=0,990
Schwerwiegende UE: PT Hyperglykämie				
	p=1,000	p=0,998	p=1,000	p=1,000

Tabelle 4-112: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von schweren (CTCAE-Grad 3/4) oder schwerwiegenden UE nach SOC/PT bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation: Effektmodifikatoren zu Metastasen (SOLAR-1)

Endpunkt 3. Datenschnitt 23. April 2020	Anzahl Metastasen- Lokalisationen < 3 vs. ≥ 3	Viszerale Erkrankung	Art der Metastasen Lunge und/ oder Leber	Art der Metastasen Lunge	Art der Metastasen Leber	Art der Metastasen nur Knochen
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						
	p=0,988	p=0,989	p=0,990	p=0,987	p=0,988	p=0,987
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Gefäßerkrankungen						
	p=0,959	p=0,564	p=0,660	p=0,910	p=0,993	p=0,992
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Gastrointestinale Erkrankungen						
	p=0,839	p=0,511	p=0,419	p=0,601	p=0,988	p=0,447
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
	p=0,992	p=0,992	p=0,994	p=0,992	p=0,993	p=0,995
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
	p=0,231	p=0,342	p=0,623	p=0,998	p=0,550	p=0,334
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
	p=0,991	p=0,341	p=0,278	p=0,989	p=0,064	p=0,963
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Diarrhoe						
	p=0,993	p=0,994	p=0,991	p=0,991	p=0,994	p=0,992
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Hyperglykämie						
	p=0,986	p=0,988	p=0,989	p=0,985	p=0,987	p=0,989
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Hypokaliämie						
	p=0,993	p=0,992	p=0,993	p=0,993	p=0,994	p=0,994
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Exanthem/Hautausschlag						
	p=0,991	p=0,992	p=0,989	p=0,990	p=0,991	p=0,990
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Makulopapulöser Hautausschlag						
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegende UE: SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegende UE: SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
	p=0,994	p=0,994	p=0,994	p=0,992	p=0,992	p=0,994
Schwerwiegende UE: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
	p=0,977	p=0,830	p=0,654	p=0,779	p=0,268	p=0,991
Schwerwiegende UE: PT Hyperglykämie						
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000

Tabelle 4-113: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von schweren (CTCAE-Grad 3/4) oder schwerwiegenden UE nach SOC/PT bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation: Effektmodifikatoren zu Erkrankungs-Charakteristika bzgl. Hormonrezeptorstatus, PIK3CA-Mutation und Verlust der PTEN-Expression (SOLAR-1)

Endpunkt 3. Datenschnitt 23. April 2020	Progesteron- rezeptor positiv ja vs. nein	Beide Hormon- rezeptoren positiv ja vs. nein	PIK3CA- Mutation E542K vs. E545X vs. H1047X	PIK3CA- Mutation nach Lokalisation Exon 9 vs. Exon 20	Verlust der PTEN- Expression
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
	p=0,990	p=0,990	p=1,000	p=1,000	p=0,992
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Gefäßerkrankungen					
	p=0,993	p=0,993	p=1,000	p=0,925	p=0,991
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Gastrointestinale Erkrankungen					
	p=0,989	p=0,989	p=1,000	p=0,975	p=0,990
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
	p=0,994	p=0,994	p=1,000	p=1,000	p=0,999
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
	p=0,284	p=0,301	p=0,688	p=0,991	p=0,798
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
	p=0,829	p=0,839	p=1,000	p=1,000	p=0,392
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Diarrhoe					
	p=0,994	p=0,994	p=1,000	p=1,000	p=0,999
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Hyperglykämie					
	p=0,985	p=0,984	p=1,000	p=1,000	p=0,990
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Hypokaliämie					
	p=0,992	p=0,992	p=1,000	p=1,000	p=0,999
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Exanthem/Hautausschlag					
	p=0,992	p=0,993	p=1,000	p=1,000	p=0,999
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Makulopapulöser Hautausschlag					
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegende UE: SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=0,999
Schwerwiegende UE: SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
	p=0,993	p=0,993	p=1,000	p=1,000	p=0,994

Endpunkt	Progesteron- rezeptor positiv ja vs. nein	Beide Hormon- rezeptoren positiv ja vs. nein	PIK3CA- Mutation E542K vs. E545X vs. H1047X	PIK3CA- Mutation nach Lokalisation Exon 9 vs. Exon 20	Verlust der PTEN- Expression
3. Datenschnitt 23. April 2020					
Schwerwiegende UE: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
	p=0,031	p=0,033	p=0,976	p=0,892	p=0,992
Schwerwiegende UE: PT Hyperglykämie					
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000

Tabelle 4-114: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von unerwünschten Ereignissen (UE) von besonderem Interesse: Effektmodifikatoren zu Demographie-Parametern (SOLAR-1)

Endpunkt*	Alter 3. Datenschnitt 23. April 2020	Alter < 65 vs. ≥ 65 Jahre	Alter < 75 vs. ≥ 75 Jahre	Ethnie	Region	Baseline- ECOG-PS	Endokrin- resistent vs. -sensitiv	Endokriner Status und Therapie- linie
UE von besonderem Interesse „Hyperglykämie“								
		p=0,590	p=0,191	p=0,819	p=0,046	p=0,874	p=0,714	p=0,922
UE von besonderem Interesse „Exanthem/Hautausschlag“								
		p=0,579	p=0,242	p=0,303	p=0,279	p=0,285	p=0,723	p=0,622
UE von besonderem Interesse „Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen“								
		p=0,493	p=0,991	p=0,854	p=0,990	p=0,576	p=0,684	p=0,997
UE von besonderem Interesse „Gastrointestinale Toxizität“								
		p=0,180	p=0,036	p=0,131	p=0,213	p=0,630	p=0,012	p=0,292
UE von besonderem Interesse „Pankreatitis“								
		p=0,912	p=0,984	p=0,547	p=0,638	p=0,224	p=0,095	p=0,132
UE von besonderem Interesse „Osteonekrose des Kiefers“								
		p=0,993	p=0,564	p=1,000	p=1,000	p=0,260	p=0,535	p=0,877
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Hyperglykämie“								
		p=0,989	p=0,986	p=1,000	p=1,000	p=0,987	p=1,000	p=1,000
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Exanthem/Hautausschlag“								
		p=0,990	p=0,988	p=1,000	p=1,000	p=0,990	p=1,000	p=1,000
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen“								
		p=1,000	p=0,999	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Gastrointestinale Toxizität“								
		p=0,990	p=0,993	p=1,000	p=1,000	p=0,991	p=1,000	p=1,000
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Pankreatitis“								
		p=0,973	p=0,999	p=0,491	p=0,567	p=0,161	p=0,197	p=0,278
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Osteonekrose des Kiefers“								
		p=1,000	p=0,999	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Hyperglykämie“								
		p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Exanthem/Hautausschlag“								
		p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen“								
		p=1,000	p=0,999	p=1,000	p=1,000	p=0,999	p=1,000	p=1,000

Endpunkt*	Alter	Alter	Ethnie	Region	Baseline- ECOG-PS	Endokrin- resistent vs. -sensitiv	Endokriner Status und Therapie- linie
3. Datenschnitt	< 65 vs.	< 75 vs.					
23. April 2020	≥ 65 Jahre	≥ 75 Jahre					
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Gastrointestinale Toxizität“							
	p=0,994	p=0,994	p=1,000	p=1,000	p=0,995	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Pankreatitis“							
	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Osteonekrose des Kiefers“							
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
* Keine Subgruppenanalysen zu den AESI „schwere kutane Reaktionen“ und „Pneumonitis“, da weniger als 10 Ereignisse in der Gesamtkohorte							
Abkürzungen: n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt, da kein Ereignis in der Gesamtkohorte bzgl. Pankreatitis; UE, unerwünschtes Ereignis							

Tabelle 4-115: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von unerwünschten Ereignissen (UE) von besonderem Interesse: Effektmodifikatoren zur Therapiehistorie (SOLAR-1)

Endpunkt* 3. Datenschnitt 23. April 2020	Erste vs. zweite endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium	Vorherige Therapie mit CDK4/6- Inhibitor	Vorherige Chemo- therapie	Vorherige Therapie mit Tamoxifen
UE von besonderem Interesse „Hyperglykämie“				
	p=0,404	p=0,721	p=0,100	p=0,057
UE von besonderem Interesse „Exanthem/Hautausschlag“				
	p=0,552	p=0,237	p=0,994	p=0,285
UE von besonderem Interesse „Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen“				
	p=0,222	p=0,988	p=0,763	p=0,551
UE von besonderem Interesse „Gastrointestinale Toxizität“				
	p=0,935	p=0,854	p=0,269	p=0,375
UE von besonderem Interesse „Pankreatitis“				
	p=0,058	p=0,989	p=0,103	p=0,411
UE von besonderem Interesse „Osteonekrose des Kiefers“				
	p=0,967	p=1,000	p=1,000	p=0,993
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Hyperglykämie“				
	p=0,989	p=0,988	p=1,000	p=0,987
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Exanthem/Hautausschlag“				
	p=1,000	p=0,991	p=1,000	p=0,989
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen“				
	p=1,000	p=0,999	p=1,000	p=1,000
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Gastrointestinale Toxizität“				
	p=1,000	p=0,994	p=1,000	p=0,992
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Pankreatitis“				
	p=0,203	p=0,989	p=0,260	p=0,412
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Osteonekrose des Kiefers“				
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Hyperglykämie“				
	p=1,000	p=0,998	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Exanthem/Hautausschlag“				
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen“				
	p=0,999	p=1,000	p=1,000	p=1,000

Endpunkt* 3. Datenschnitt 23. April 2020	Erste vs. zweite endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium	Vorherige Therapie mit CDK4/6- Inhibitor	Vorherige Chemo- therapie	Vorherige Therapie mit Tamoxifen
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Gastrointestinale Toxizität“				
	p=0,996	p=0,994	p=1,000	p=0,994
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Pankreatitis“				
	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Osteonekrose des Kiefers“				
	p=1,000	p=0,999	p=1,000	p=1,000
* Keine Subgruppenanalysen zu den AESI „schwere kutane Reaktionen“ und „Pneumonitis“, da weniger als 10 Ereignisse in der Gesamtkohorte				
Abkürzungen: n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt, da kein Ereignis in der Gesamtkohorte bzgl. Pankreatitis bzw. maximal 10 Ereignisse bzgl. Osteonekrose des Kiefers; UE, unerwünschtes Ereignis				

Tabelle 4-116: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von unerwünschten Ereignissen (UE) von besonderem Interesse: Effektmodifikatoren zu Metastasen (SOLAR-1)

Endpunkt* 3. Datenschnitt 23. April 2020	Anzahl Metastasen- Lokalisationen < 3 vs. ≥ 3	Viszerale Erkrankung	Art der Metastasen Lunge und/ oder Leber	Art der Metastasen Lunge	Art der Metastasen Leber	Art der Metastasen nur Knochen
UE von besonderem Interesse „Hyperglykämie“						
	p=0,988	p=0,062	p=0,110	p=0,566	p=0,119	p=0,882
UE von besonderem Interesse „Exanthem/Hautausschlag“						
	p=0,620	p=0,051	p=0,218	p=0,610	p=0,062	p=0,442
UE von besonderem Interesse „Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen“						
	p=0,403	p=0,763	p=0,386	p=0,847	p=0,606	p=0,411
UE von besonderem Interesse „Gastrointestinale Toxizität“						
	p=0,032	p=0,058	p=0,118	p=0,114	p=0,282	p=0,052
UE von besonderem Interesse „Pankreatitis“						
	p=0,844	p=0,243	p=0,137	p=0,527	p=0,604	p=0,737
UE von besonderem Interesse „Osteonekrose des Kiefers“						
	p=0,266	p=0,378	p=0,306	p=0,240	p=0,995	p=0,695
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Hyperglykämie“						
	p=0,986	p=0,988	p=0,989	p=0,984	p=0,987	p=0,989
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Exanthem/Hautausschlag“						
	p=0,988	p=0,990	p=0,991	p=0,987	p=0,989	p=0,988
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen“						
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Gastrointestinale Toxizität“						
	p=0,992	p=0,993	p=0,990	p=0,991	p=0,993	p=0,991
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Pankreatitis“						
	p=0,694	p=0,145	p=0,081	p=0,387	p=0,538	p=0,483
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Osteonekrose des Kiefers“						
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Hyperglykämie“						
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Exanthem/Hautausschlag“						
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=0,999	p=1,000
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen“						
	1,000	p=0,999	p=0,999	p=0,999	p=1,000	p=0,999

Endpunkt*	Anzahl Metastasen- Lokalisationen < 3 vs. ≥ 3	Viszerale Erkrankung	Art der Metastasen Lunge und/ oder Leber	Art der Metastasen Lunge	Art der Metastasen Leber	Art der Metastasen nur Knochen
3. Datenschnitt 23. April 2020						
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Gastrointestinale Toxizität“						
	p=1,000	p=0,994	p=1,000	p=0,995	p=1,000	p=0,995
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Pankreatitis“						
	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Osteonekrose des Kiefers“						
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=0,998	p=1,000
* Keine Subgruppenanalysen zu den AESI „schwere kutane Reaktionen“ und „Pneumonitis“, da weniger als 10 Ereignisse in der Gesamtkohorte						
Abkürzungen: n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt, da kein Ereignis in der Gesamtkohorte bzgl. Pankreatitis bzw. maximal 10 Ereignisse bzgl. Osteonekrose des Kiefers; UE, unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 4-117: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von unerwünschten Ereignissen (UE) von besonderem Interesse: Effektmodifikatoren zu Erkrankungs-Charakteristika bzgl. Hormonrezeptorstatus, PIK3CA-Mutation und Verlust der PTEN-Expression (SOLAR-1)

Endpunkt* 3. Datenschnitt 23. April 2020	Progesteron- rezeptor positiv ja vs. nein	Beide Hormon- rezeptoren positiv ja vs. nein	PIK3CA- Mutation E542K vs. E545X vs. H1047X	PIK3CA- Mutation nach Lokalisation Exon 9 vs. Exon 20	Verlust der PTEN- Expression
UE von besonderem Interesse „Hyperglykämie“					
	p=0,513	p=0,503	p=0,796	p=0,835	p=0,980
UE von besonderem Interesse „Exanthem/Hautausschlag“					
	p=0,663	p=0,671	p=0,930	p=0,914	p=0,985
UE von besonderem Interesse „Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen“					
	p=0,839	p=0,824	p=0,993	p=0,803	p=0,991
UE von besonderem Interesse „Gastrointestinale Toxizität“					
	p=0,152	p=0,174	p=0,599	p=0,548	p=0,839
UE von besonderem Interesse „Pankreatitis“					
	p=0,161	p=0,165	p=0,884	p=0,831	p=0,993
UE von besonderem Interesse „Osteonekrose des Kiefers“					
	p=0,994	p=0,994	p=1,000	p=0,882	p=0,993
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Hyperglykämie“					
	p=0,985	p=0,983	p=1,000	p=1,000	p=0,990
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Exanthem/Hautausschlag“					
	p=0,991	p=0,991	p=1,000	p=1,000	p=0,992
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen“					
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=0,999
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Gastrointestinale Toxizität“					
	p=0,991	p=0,994	p=1,000	p=1,000	p=0,999
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Pankreatitis“					
	p=0,231	p=0,236	p=0,973	p=0,956	p=0,795
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Osteonekrose des Kiefers“					
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Hyperglykämie“					
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Exanthem/Hautausschlag“					
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=0,999

Endpunkt*	Progesteron- rezeptor positiv ja vs. nein	Beide Hormon- rezeptoren positiv ja vs. nein	PIK3CA- Mutation E542K vs. E545X vs. H1047X	PIK3CA- Mutation nach Lokalisation Exon 9 vs. Exon 20	Verlust der PTEN- Expression
3. Datenschnitt 23. April 2020					
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen“					
	p=0,999	p=0,999	p=1,000	p=1,000	p=0,999
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Gastrointestinale Toxizität“					
	p=0,996	p=0,996	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Pankreatitis“					
	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Osteonekrose des Kiefers“					
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
* Keine Subgruppenanalysen zu den AESI „schwere kutane Reaktionen“ und „Pneumonitis“, da weniger als 10 Ereignisse in der Gesamtkohorte					
Abkürzungen: HR, Hormonrezeptor; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt, da kein Ereignis in der Gesamtkohorte bzgl. Pankreatitis bzw. maximal 10 Ereignisse bzgl. Osteonektrose des Kiefers; UE, unerwünschtes Ereignis					

4.7.7 Subgruppenanalysen – 3. Datenschnitt

4.7.7.1 Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben (OS) – 3. Datenschnitt

Beim 3. Datenschnitt zeigte sich im Gegensatz zum 2. Datenschnitt beim Interaktionstest bzgl. OS keine signifikante Effektmodifikation für das Merkmal „Lungen- und/oder Lebermetastasen“.

4.7.7.2 Subgruppenanalysen zum Progressionsfreien Überleben (PFS) – 3. Datenschnitt

Tabelle 4-118: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „PFS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen

Endpunkt Merkmal Subgruppe 3. Datenschnitt 23. April 2020	IA- Test P- Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert †
		N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Vorherige Chemotherapie	0,022					
Adjuvant		78	12,9 [7,36; 22,14] 56 (71,8)	84	5,7 [3,48; 11,17] 69 (82,1)	0,58 [0,40; 0,83] 0,003
Neo-adjuvant		24	14,5 [7,49; 33,51] 14 (58,3)	22	3,6 [1,87; 6,80] 19 (86,4)	0,34 [0,16; 0,71] 0,002
Keine		67	8,5 [5,42; 11,99] 54 (80,6)	65	7,2 [3,65; 9,63] 60 (92,3)	0,99 [0,68; 1,45] 0,98

* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable

† p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test und HR basierend auf einem Cox-Regressionsmodell, jeweils stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein)

‡ Die mediane Zeit bis zum Ereignis und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt.

Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht

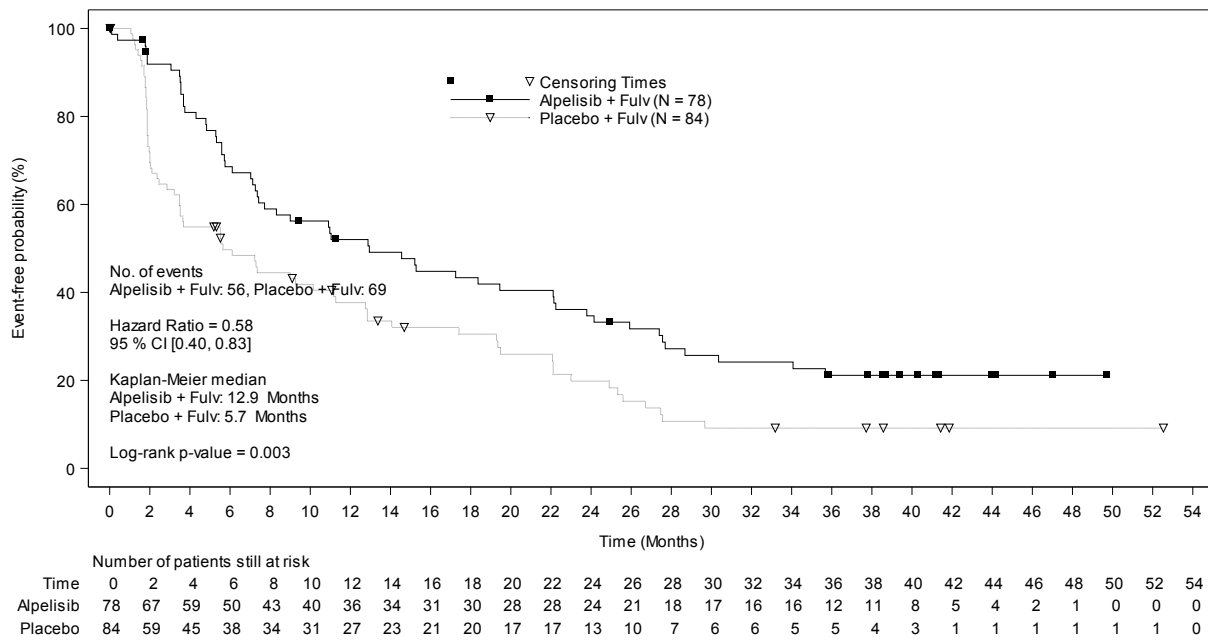


Abbildung 4-398: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „PFS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der Subgruppe Vorherige Chemotherapie „adjuvant“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

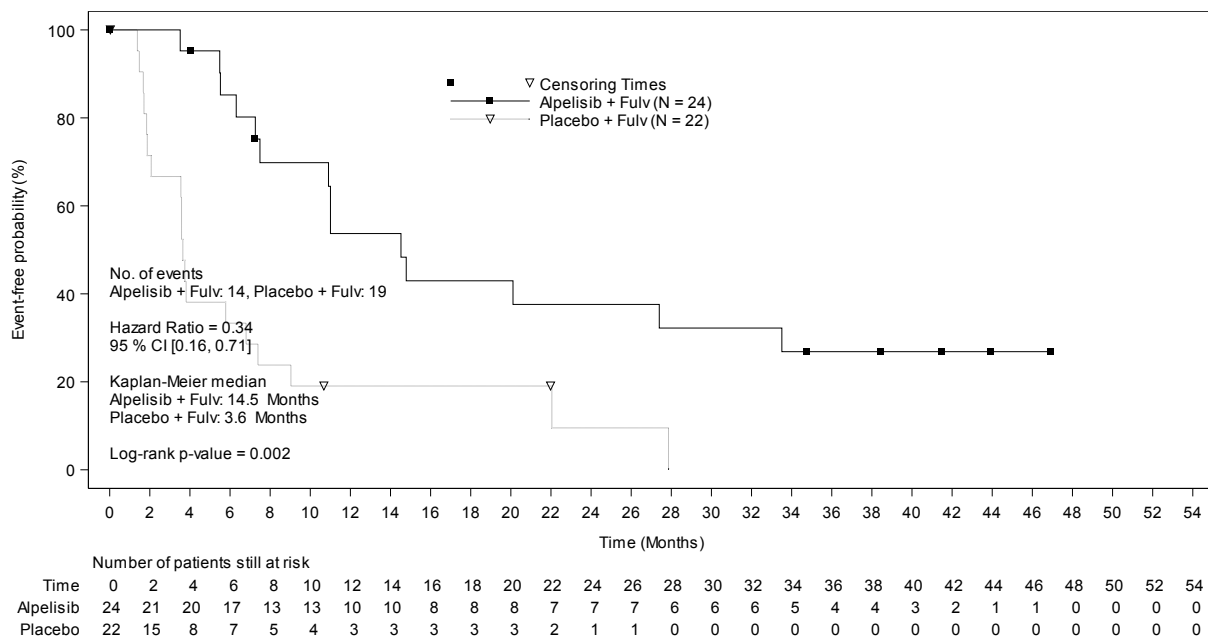


Abbildung 4-399: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „PFS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der Subgruppe Vorherige Chemotherapie „neo-adjuvant“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

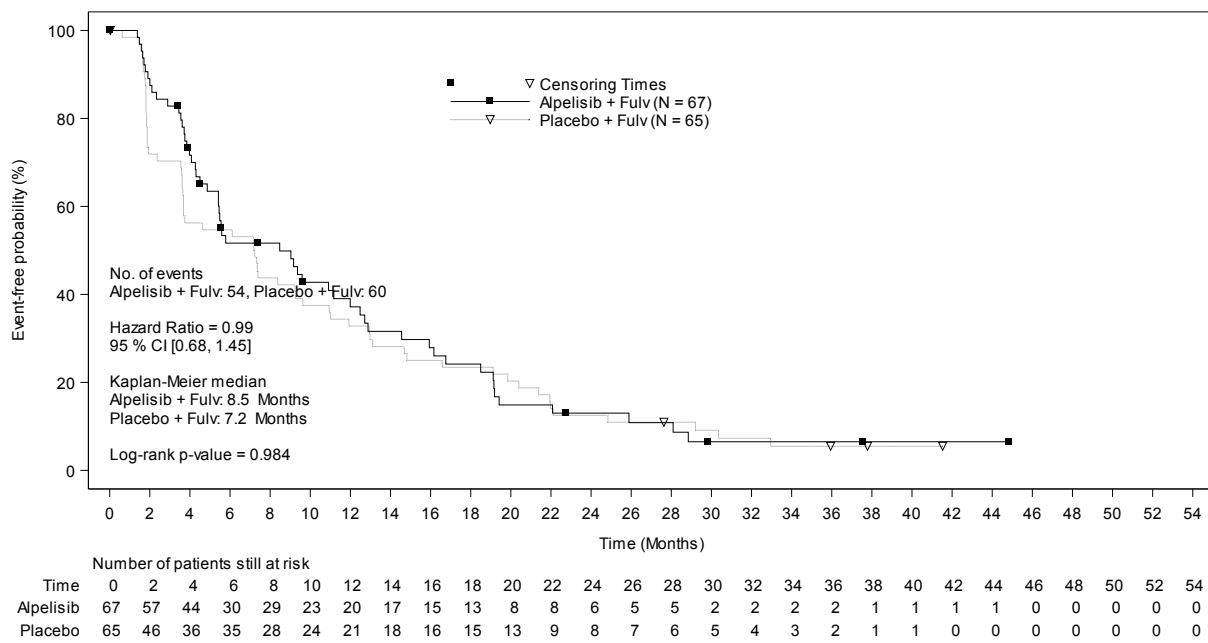


Abbildung 4-400: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „PFS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der Subgruppe Vorherige Chemotherapie „keine“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

4.7.7.3 Subgruppenanalysen zur Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – 3. Datenschnitt

Tabelle 4-119: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse zu Subgruppen

Endpunkt Merkmal Subgruppe 3. Datenschnitt 23. April 2020	IA-Test p- Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %- KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %- KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik**: EORTC QLQ-C30 Fatigue						
Viszerale Erkrankung	0,040					
ja		93	38,7 [24,8; 41,4] 25 (26,9)	100	22,1 [9,3; n.e.] 32 (32,0)	0,70 [0,41; 1,20] 0,183
nein		76	26,3 [11,1; 31,9] 36 (47,4)	72	n.e. [13,0; n.e.] 18 (25,0)	1,66 [0,94; 2,94] 0,084
Metastasen: Lunge- und/oder Leber	0,020					
ja		84	38,7 [24,8; 41,4] 21 (25,0)	86	22,1 [6,5; n.e.] 28 (32,6)	0,64 [0,36; 1,14] 0,118
nein		85	24,9 [9,3; 38,5] 40 (47,1)	86	n.e. [13,0; n.e.] 22 (25,6)	1,64 [0,97; 2,76] 0,064
Metastasen: Lunge	0,042					
ja		57	38,7 [38,7; 41,4] 12 (21,1)	68	22,1 [9,3; n.e.] 22 (32,4)	0,61 [0,30; 1,24] 0,162
nein		112	24,9 [11,1; 31,9] 49 (43,8)	104	n.e. [13,0; n.e.] 28 (26,9)	1,38 [0,86; 2,20] 0,187
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik**: EORTC QLQ-C30 Schmerzen						
Baseline-ECOG-PS	<0,001					
0		112	41,4 [27,6; n.e.] 28 (25,0)	113	n.e. [n.e.; n.e.] 14 (12,4)	1,67 [0,88; 3,17] 0,116
1		56	n.e. [35,0; n.e.] 10 (17,9)	58	9,2 [5,6; 16,6] 23 (39,7)	0,34 [0,15; 0,74] 0,005

Endpunkt Merkmal Subgruppe 3. Datenschnitt 23. April 2020	IA-Test p- Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %- KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %- KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik**: EORTC QLQ-C30 Dyspnoe						
Baseline-ECOG-PS	0,992§					
0		112	n.e. [n.e.; n.e.] 3 (2,7)	113	n.e. [n.e.; n.e.] 2 (1,8)	1,35 [0,22; 8,09] 0,745
1		56	n.e. [n.e.; n.e.] 0 (0,0)	58	n.e. [n.e.; n.e.] 5 (8,6)	0,00 [0,00; n.i.] 0,024
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik**: EORTC QLQ-C30 Appetitverlust						
Metastasen Lunge:	0,019					
ja		57	n.e. [n.e.; n.e.] 3 (5,3)	68	n.e. [n.e.; n.e.] 10 (14,7)	0,38 [0,10; 1,39] 0,127
nein		112	n.e. [n.e.; n.e.] 8 (7,1)	104	n.e. [n.e.; n.e.] 1 (1,0)	6,27 [0,78; 50,21] 0,048
Progesteron- Rezeptorstatus	0,039					
Positive		120	n.e. [n.e.; n.e.] 8 (6,7)	132	n.e. [n.e.; n.e.] 4 (3,0)	1,99 [0,60; 6,62] 0,254
Negativ		46	n.e. [n.e.; n.e.] 3 (6,5)	38	n.e. [13,9; n.e.] 7 (18,4)	0,38 [0,10; 1,39] 0,127
Östrogen- und Progesteron- Rezeptorstatus	0,037					
Beide positiv		118	n.e. [n.e.; n.e.] 8 (6,8)	132	n.e. [n.e.; n.e.] 4 (3,0)	2,05 [0,61; 6,81] 0,233
Positiv/negativ		46	n.e. [n.e.; n.e.] 3 (6,5)	38	n.e. [13,9; n.e.] 7 (18,4)	0,37 [0,09; 1,49] 0,137
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik**: EORTC QLQ-C30 Obstipation						
Baseline-ECOG-PS	0,025					
0		112	n.e. [n.e.; n.e.] 5 (4,5)	113	n.e. [n.e.; n.e.] 2 (1,8)	2,18 [0,42; 11,25] 0,340
1		56	n.e. [n.e.; n.e.] 1 (1,8)	58	n.e. [n.e.; n.e.] 9 (15,5)	0,10 [0,01; 0,78] 0,007
* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable						
** Eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.						

Endpunkt Merkmal Subgruppe 3. Datenschnitt 23. April 2020	IA-Test p- Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %- KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %- KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	
<p>† HR und das dazugehörige 95 %-KI für Alpelisib versus Placebo basierend auf Wald-Test zum Cox-Regressionsmodell; p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test. Cox-Regression und Logrank-Test jeweils stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein)</p> <p>‡ Die mediane Zeit bis zum Ereignis und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt.</p> <p>§ Darstellung der Subgruppenanalyse trotz fehlender Signifikanz im Interaktionstest, da in der gesondert bewerteten Subgruppe „Baseline-ECOG-PS 1“ im Gegensatz zur Gesamtpopulation ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt wurde.</p> <p>Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht; n.i., nicht sinnvoll interpretierbar</p>						

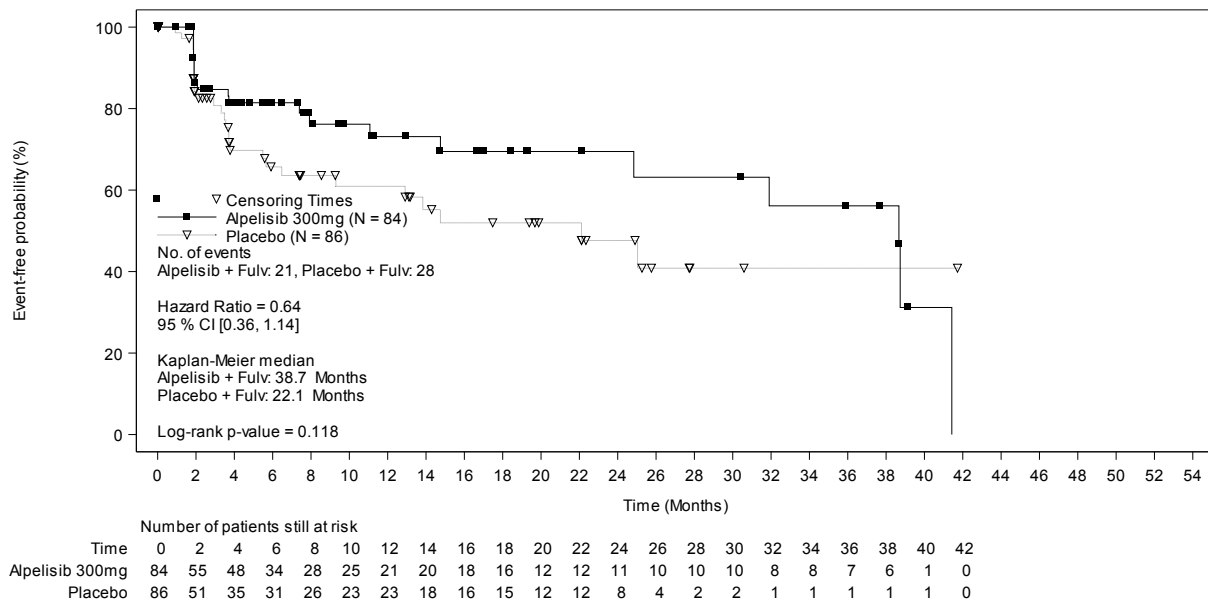


Abbildung 4-401: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Lungen- und/oder Lebermetastasen „ja“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

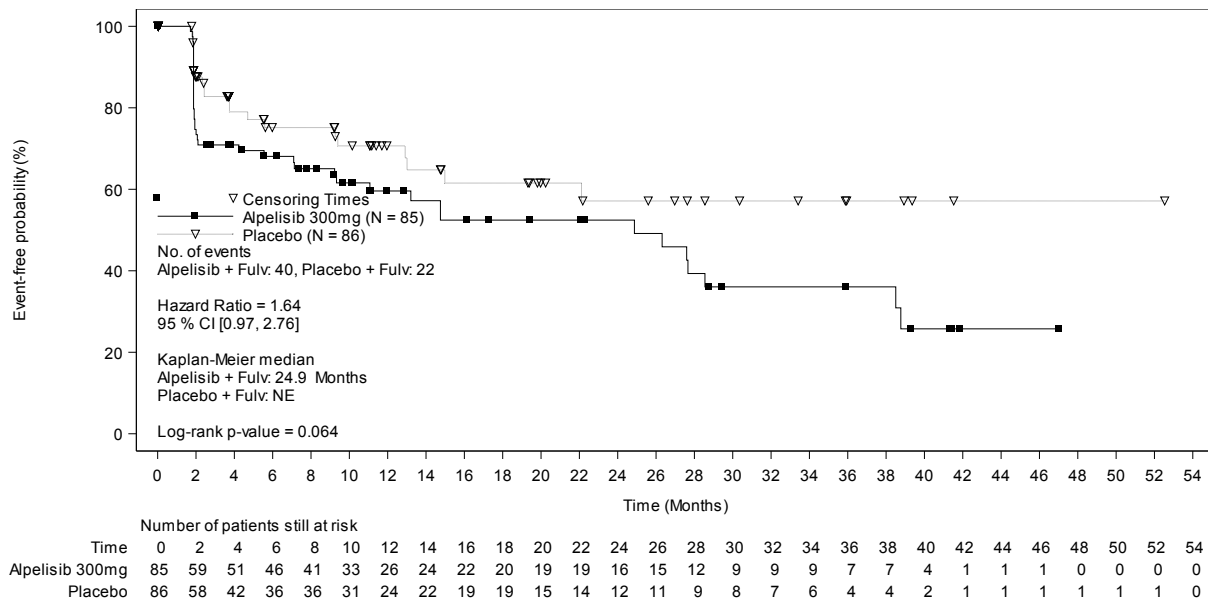


Abbildung 4-402: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Lungen- und/oder Lebermetastasen „nein“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

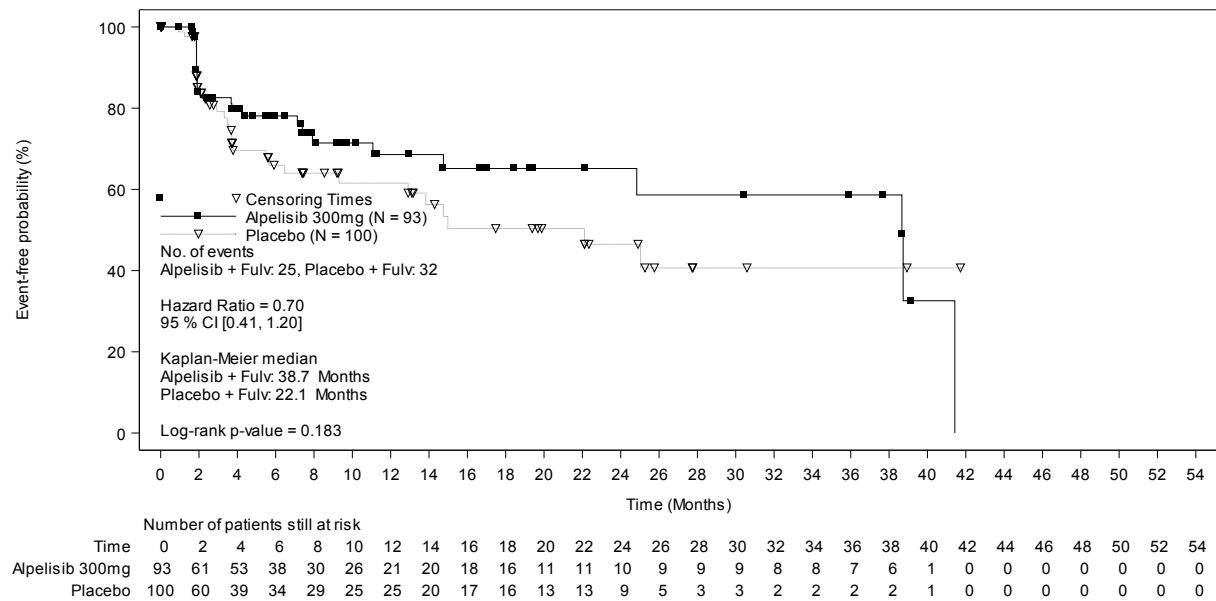


Abbildung 4-403: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe viszerale Erkrankung „ja“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

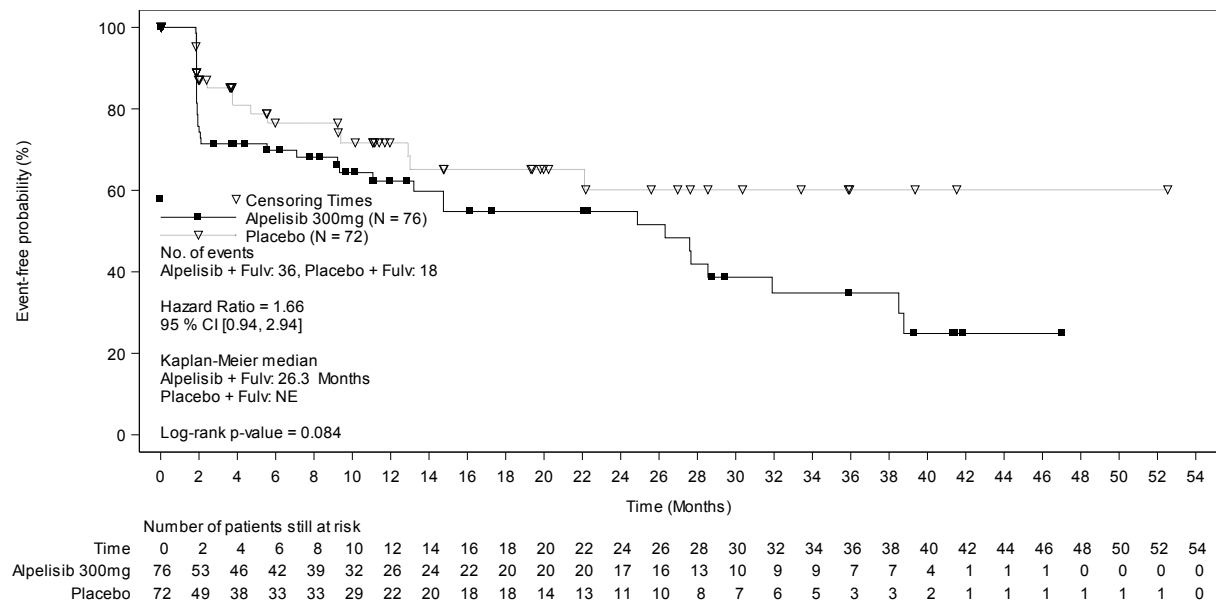


Abbildung 4-404: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe viszerale Erkrankung „nein“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

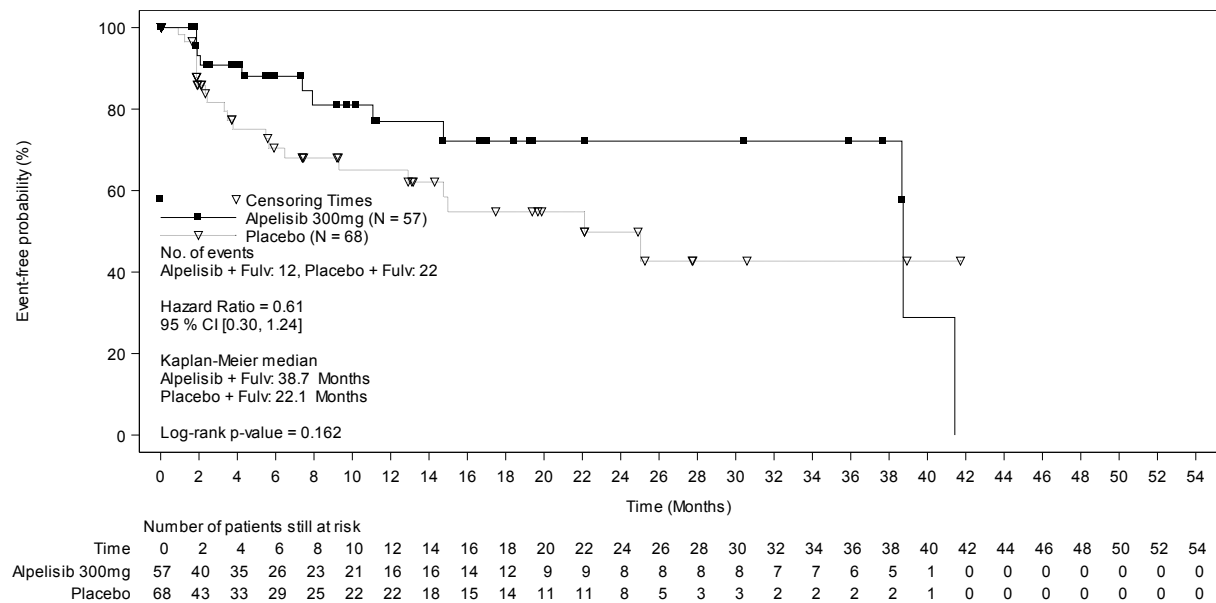


Abbildung 4-405: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Metastasen in der Lunge „ja“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

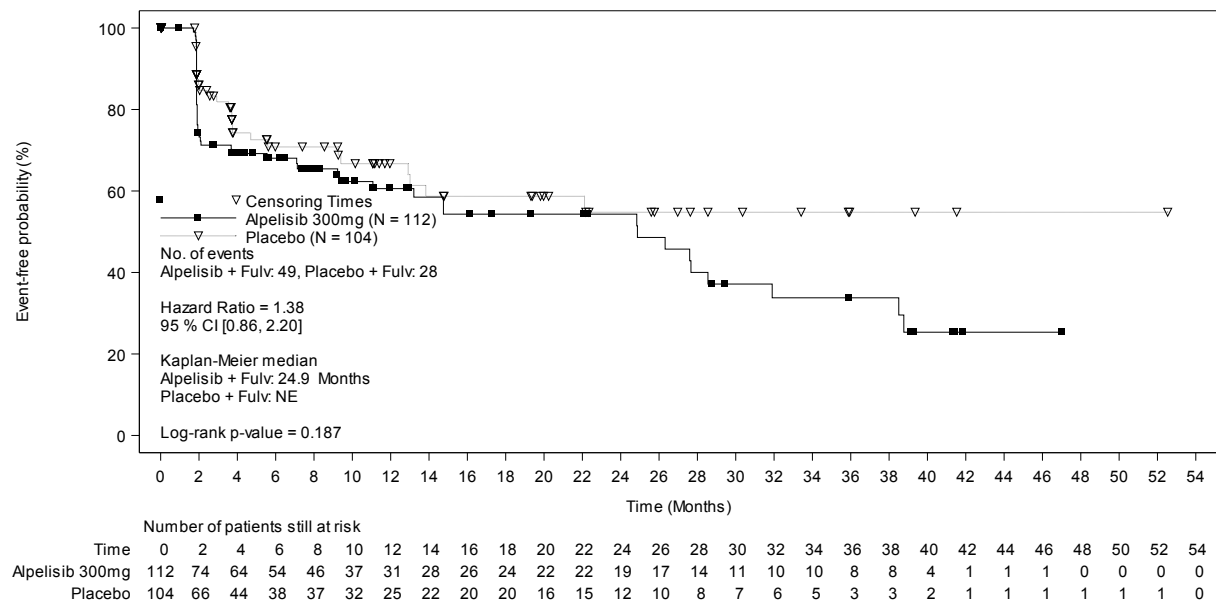


Abbildung 4-406: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Metastasen in der Lunge „nein“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

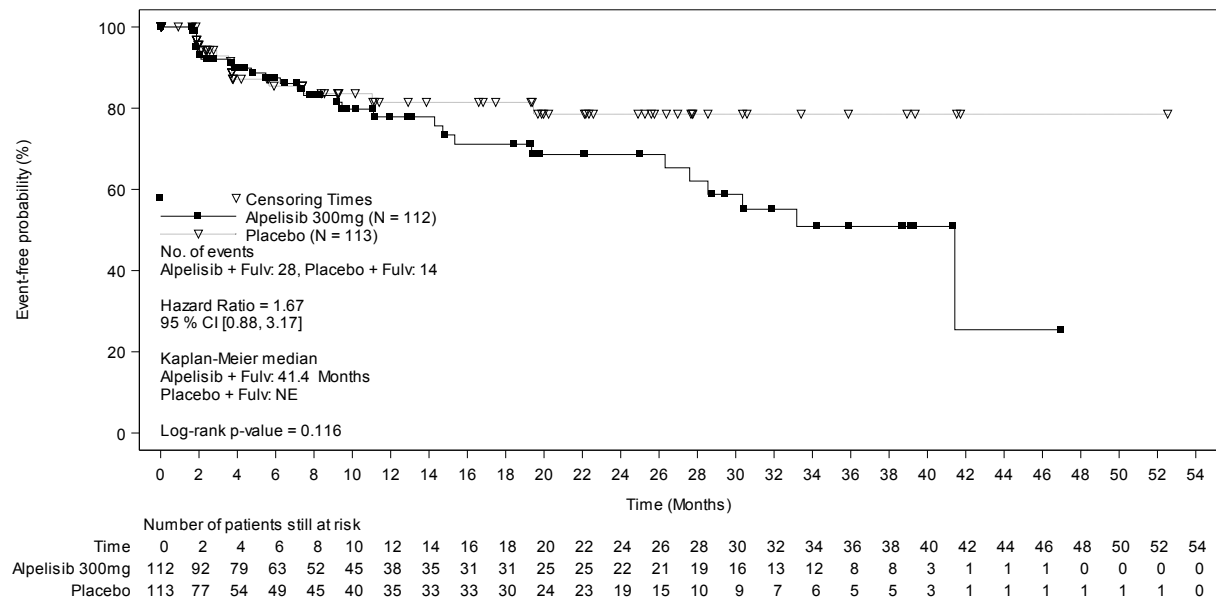


Abbildung 4-407: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „0“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

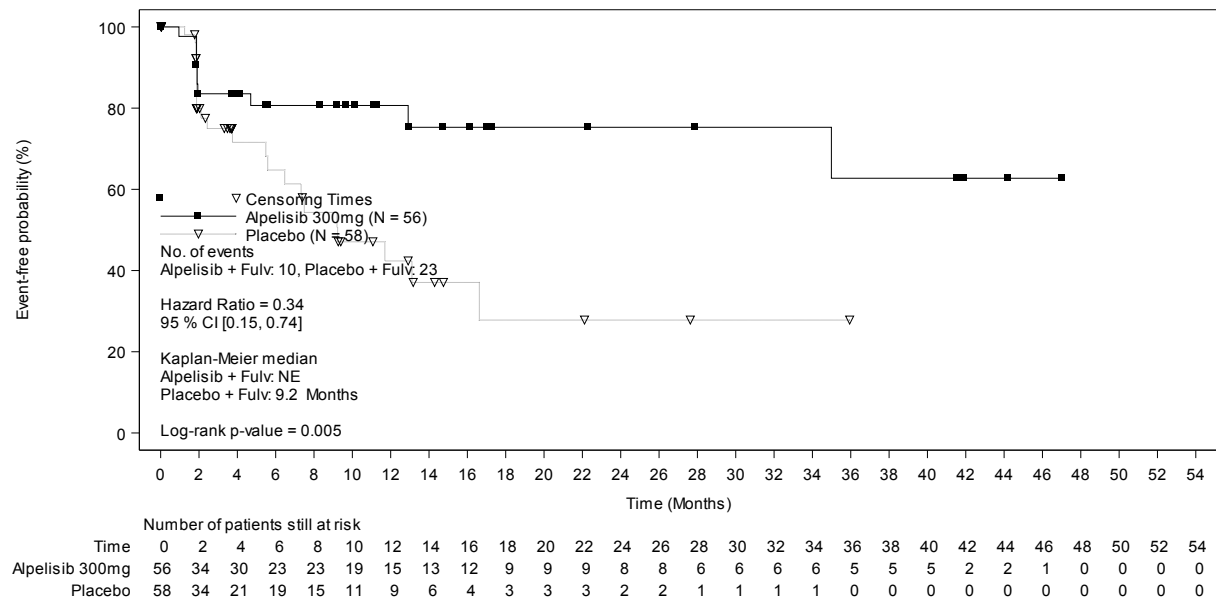


Abbildung 4-408: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

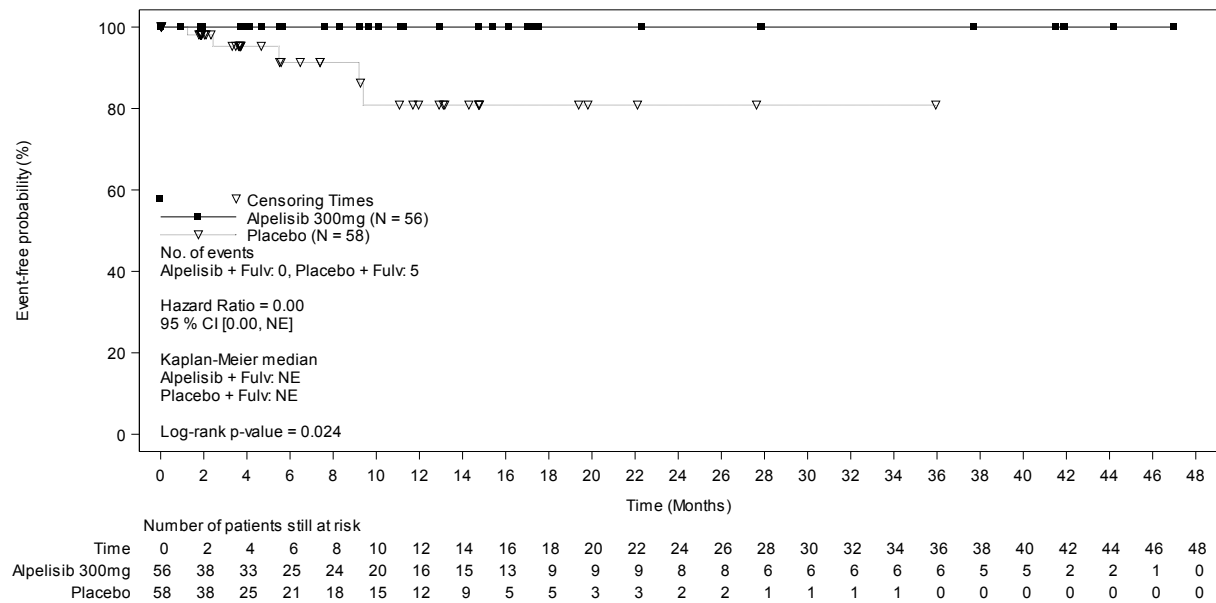


Abbildung 4-409: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Dyspnoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

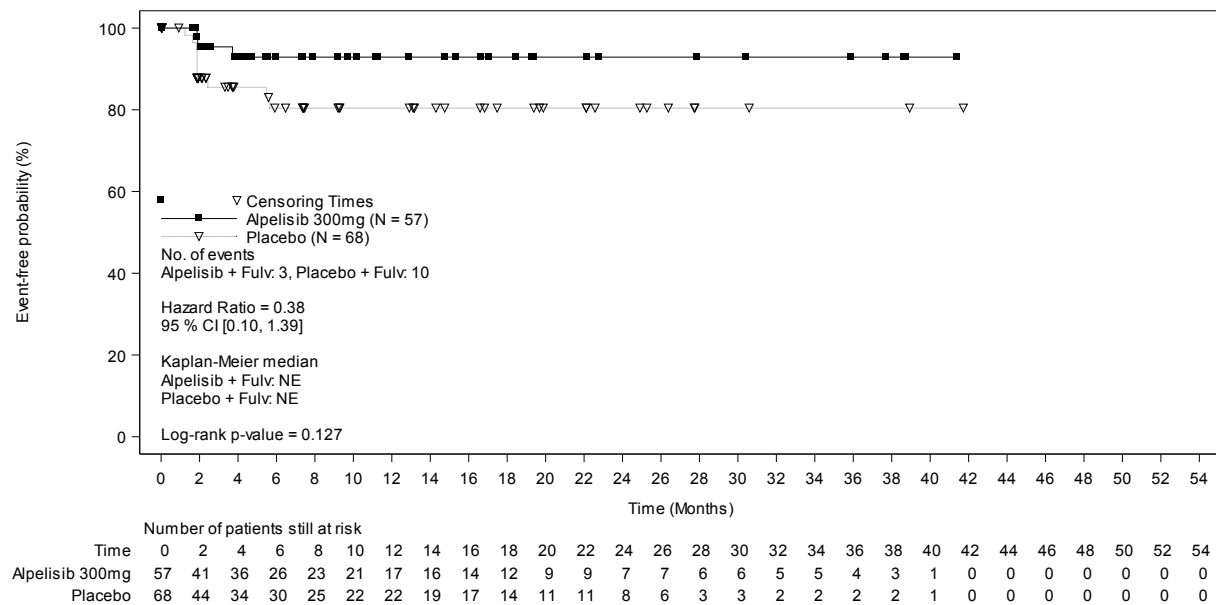


Abbildung 4-410: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Metastasen in der Lunge „ja“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

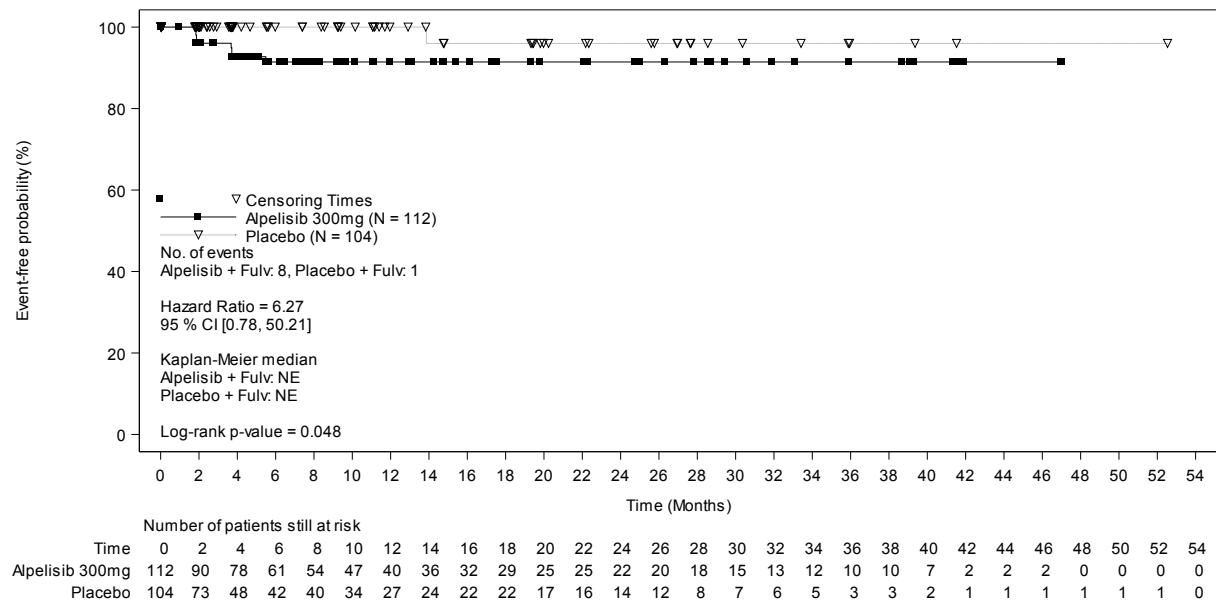


Abbildung 4-411: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Metastasen in der Lunge „nein“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

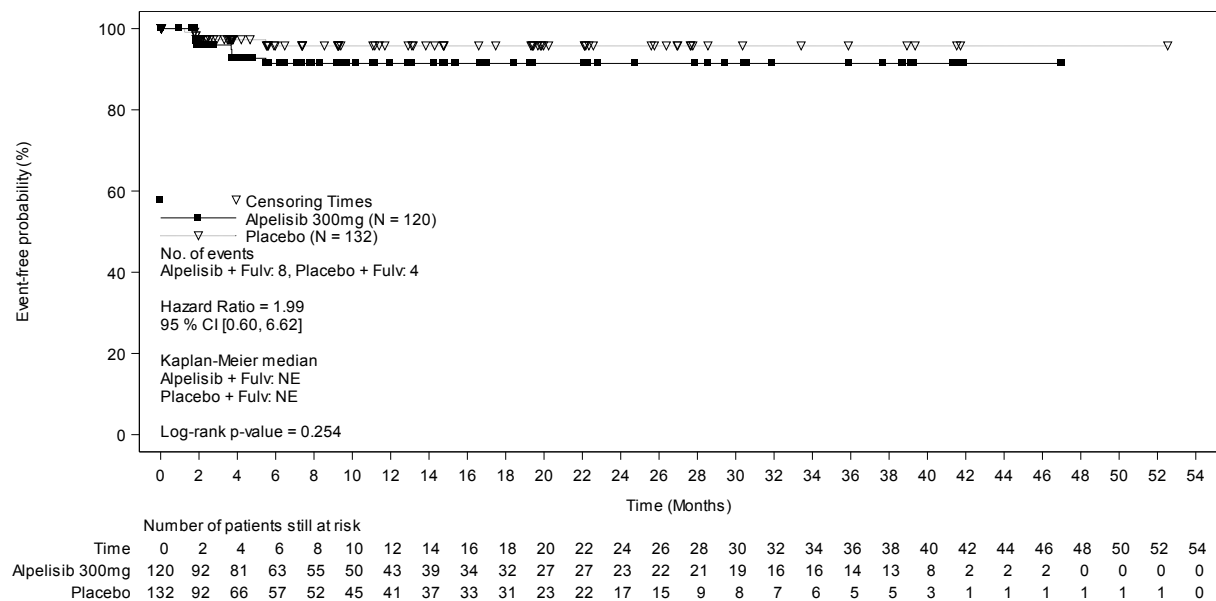


Abbildung 4-412: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Progesteron-Rezeptorstatus „positiv“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

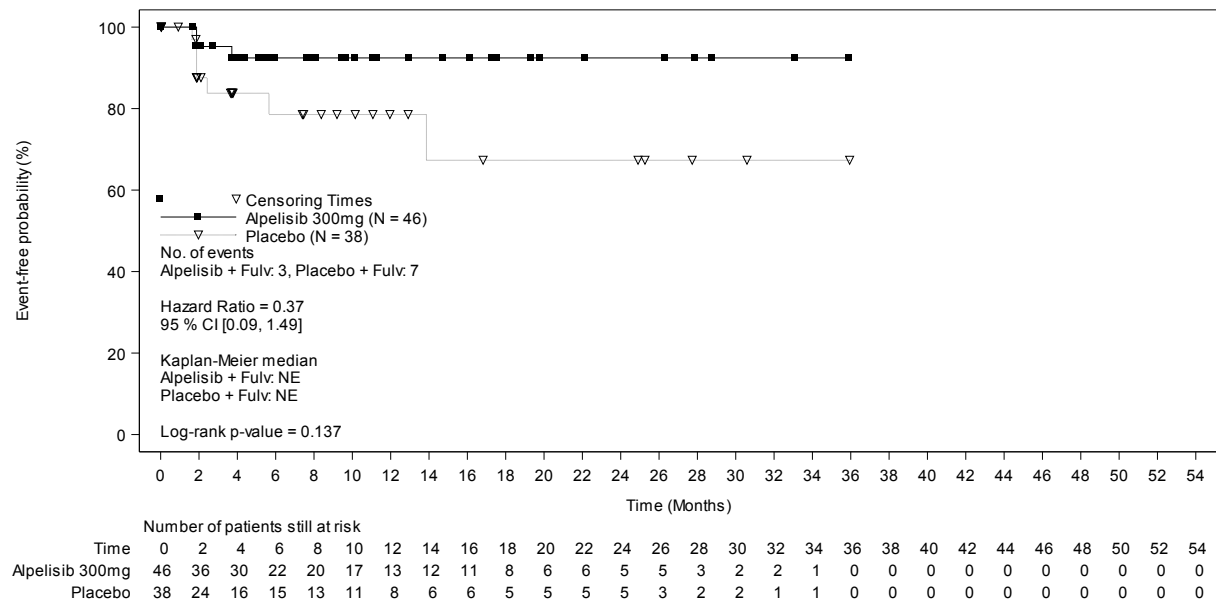


Abbildung 4-413: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Progesteron-Rezeptorstatus „negativ“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

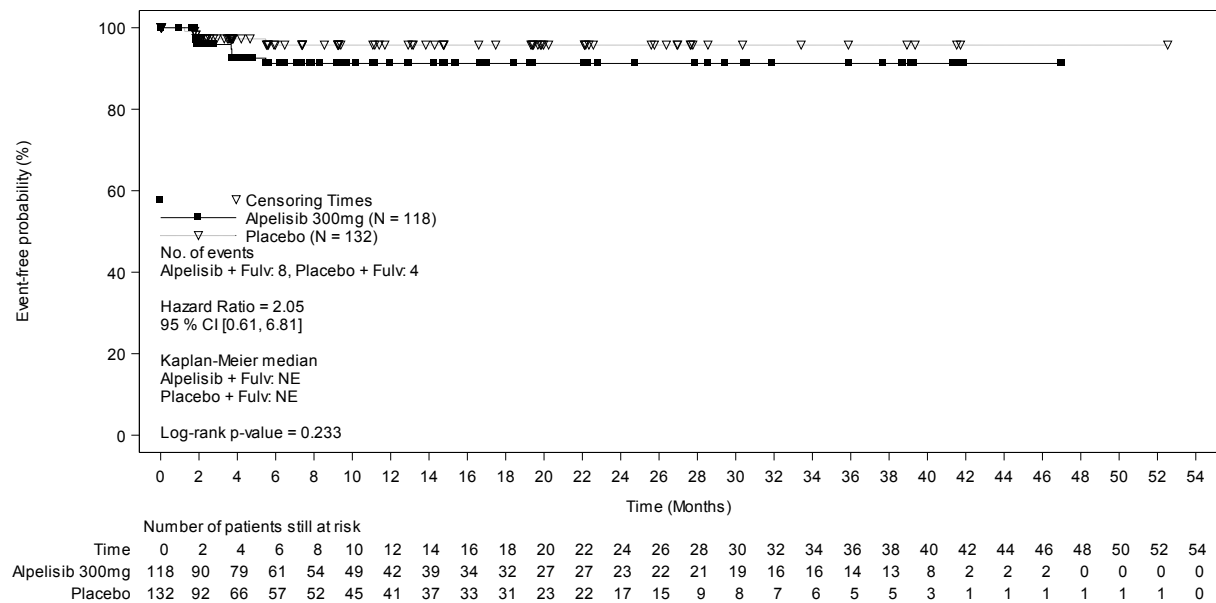


Abbildung 4-414: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Progesteron- und Östrogen-Rezeptorstatus „positiv“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

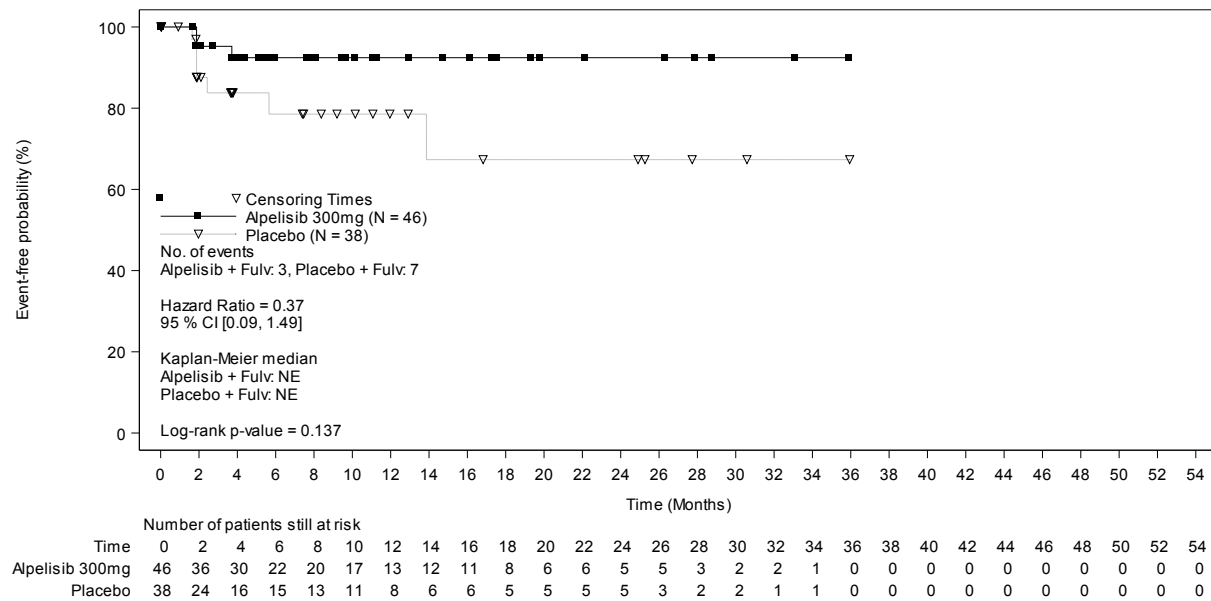


Abbildung 4-415: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Progesteron- und Östrogen-Rezeptorstatus „negativ“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

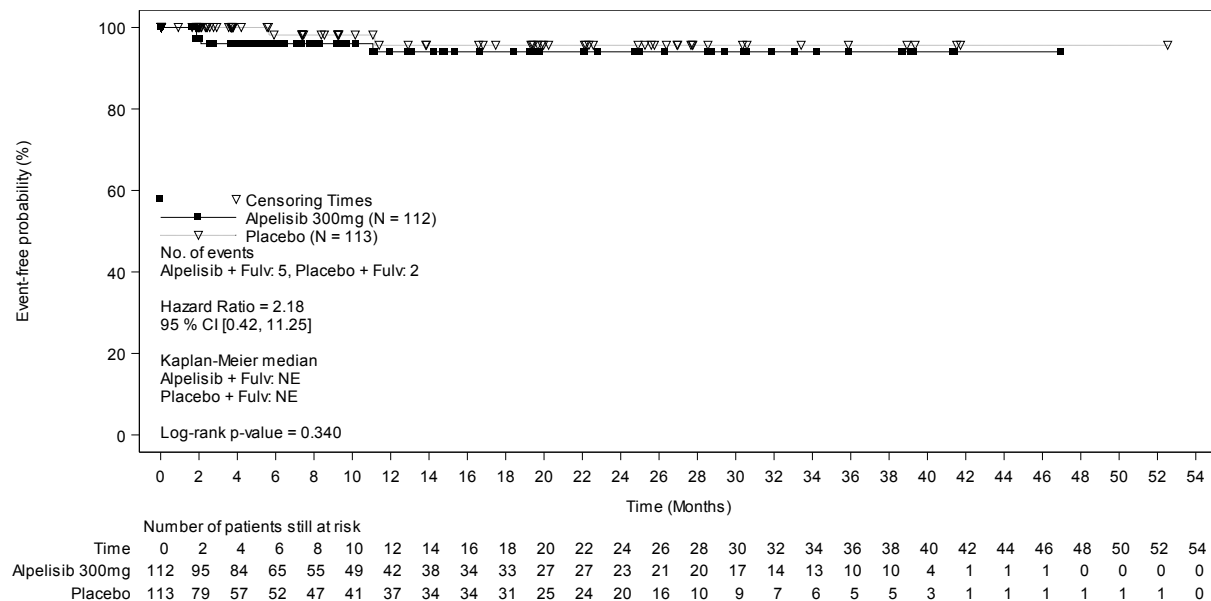


Abbildung 4-416: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „0“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

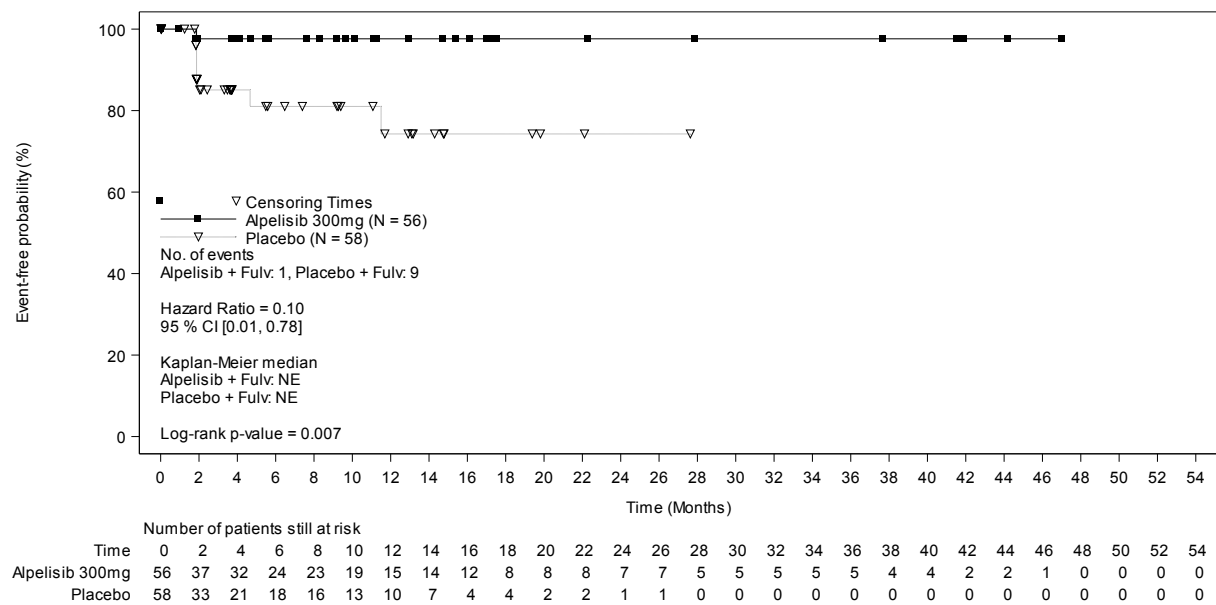


Abbildung 4-417: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

4.7.7.4 Subgruppenanalysen zur Krankheitssymptomatik: BPI-SF – 3. Datenschnitt

Tabelle 4-120: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik: BPI-SF“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen

Endpunkt Merkmal Subgruppe 3. Datenschnitt 23. April 2018	IA- Test P- Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Stärkster Schmerz**						
Vorherige Therapie mit CDK4/6- Inhibitor	0,047					
Nein		160	47,0 [27,6; 47,0] 39 (24,4)	161	n.e. [27,6; n.e.] 29 (18,0)	1,51 [0,71; 1,87] 0,569
Ja		9	n.e. [2,0; n.e.] 1 (11,1)	11	3,7 [1,9; n.e.] 4 (36,4)	0,16 [0,02; 1,43] 0,063
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Schweregrad-Index**						
ECOG-PS	0,008					
0		112	28,6 [13,1; n.e.] 40 (35,7)	113	n.e. [n.e.; n.e.] 22 (19,5)	1,51 [0,90; 2,55] 0,107
1		56	32,2 [11,1; 47,0] 18 (32,1)	58	9,2 [3,7; 19,4] 24 (41,4)	0,53 [0,27; 1,04] 0,058
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Interferenz-Index**						
ECOG-PS	0,008					
0		112	41,4 [19,4; n.e.] 36 (32,1)	113	n.e. [n.e.; n.e.] 22 (19,5)	1,38 [0,81; 2,34] 0,219
1		56	n.e. [12,9; n.e.] 10 (17,9)	58	11,2 [3,7; n.e.] 19 (32,8)	0,44 [0,19; 1,01] 0,043
* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable						
** Eine Zunahme des Scores um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.						
† HR und das dazugehörige 95 %-KI für Alpelisib versus Placebo basierend auf Wald-Test zum Cox-Regressionsmodell; p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test. Cox-Regression und Logrank-Test jeweils stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).						
‡ Die mediane Zeit bis zum Ereignis und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt.						
Abkürzungen: BPI-SF, Brief Pain Inventory (Short Form); KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht						

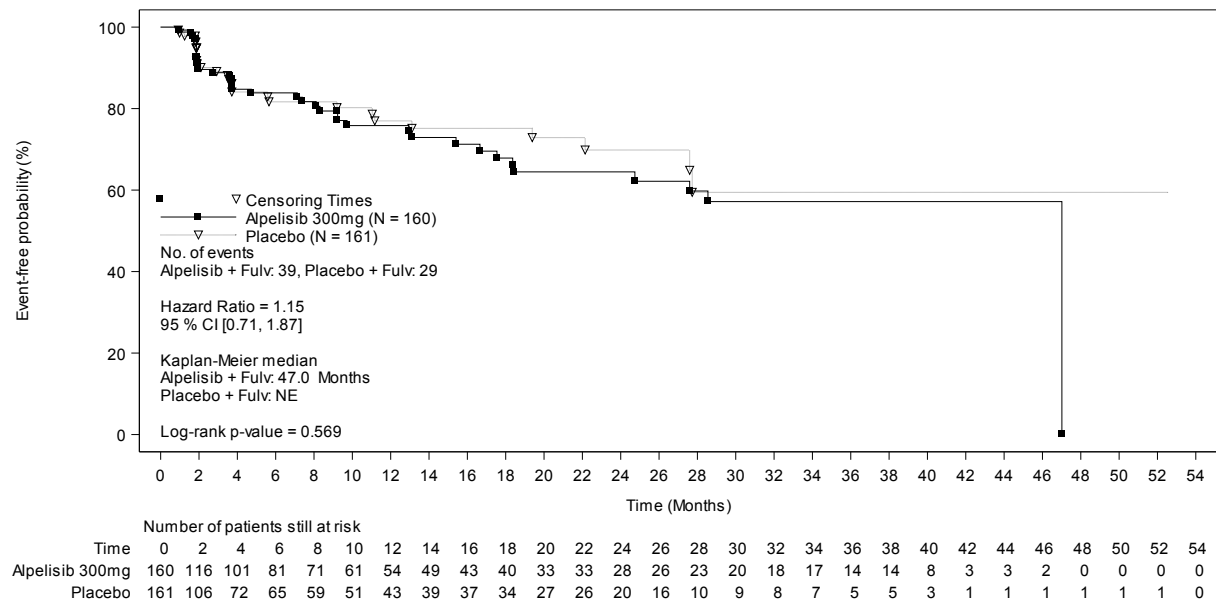


Abbildung 4-418: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Stärkster Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor „Nein“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

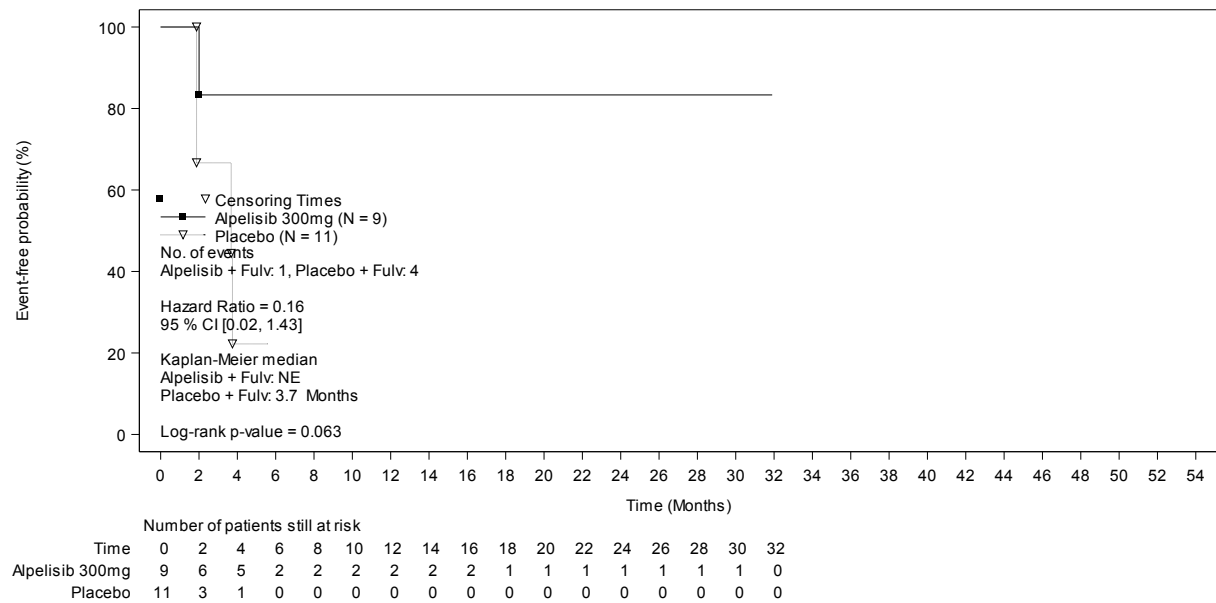


Abbildung 4-419: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Stärkster Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor „Ja“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

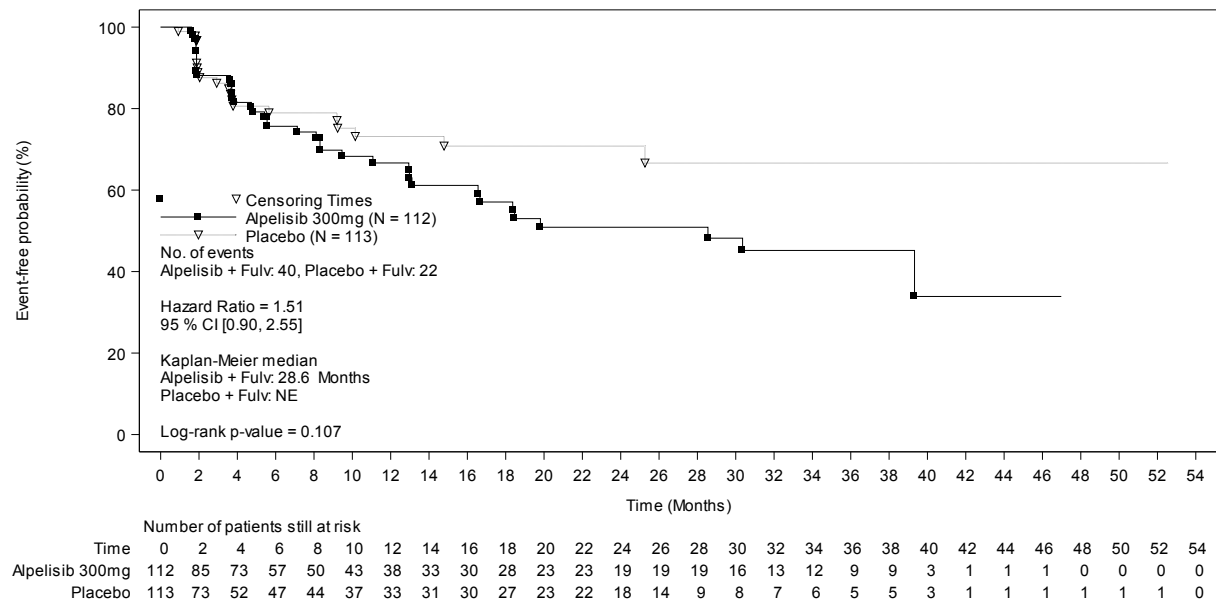


Abbildung 4-420: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Schweregrad-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „0“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

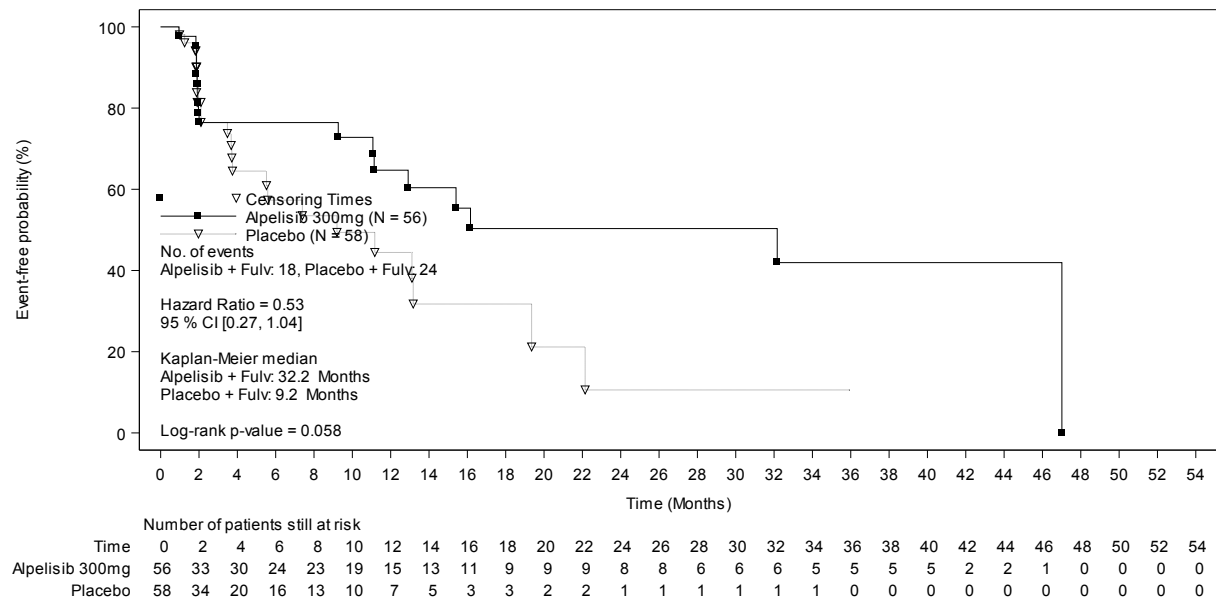


Abbildung 4-421: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Schweregrad-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

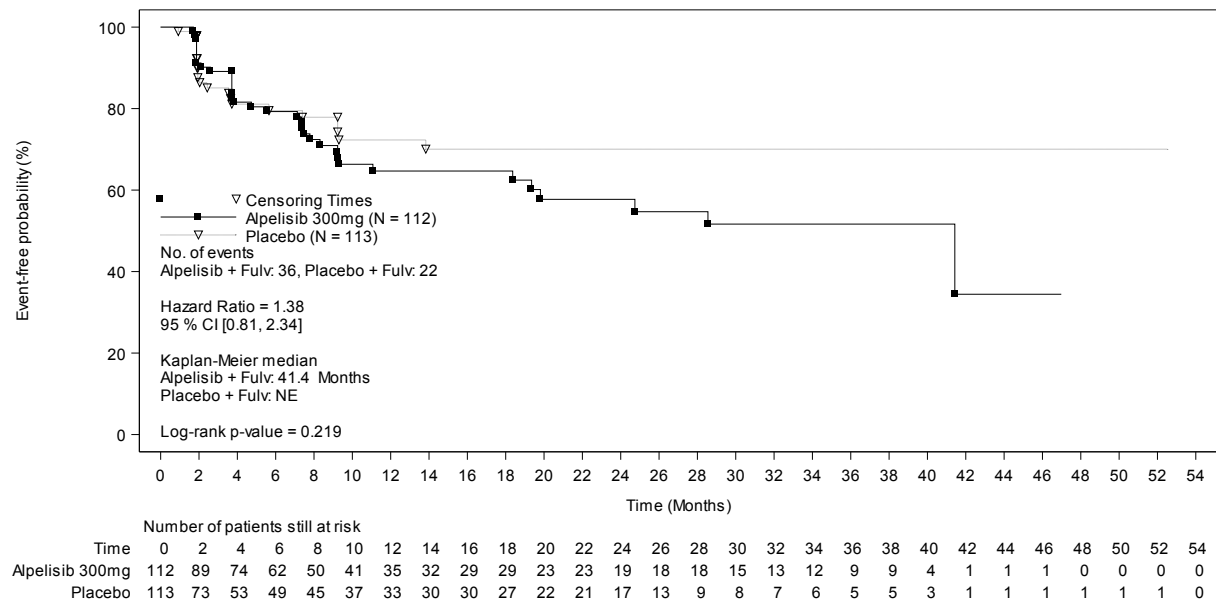


Abbildung 4-422: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Interferenz-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „0“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

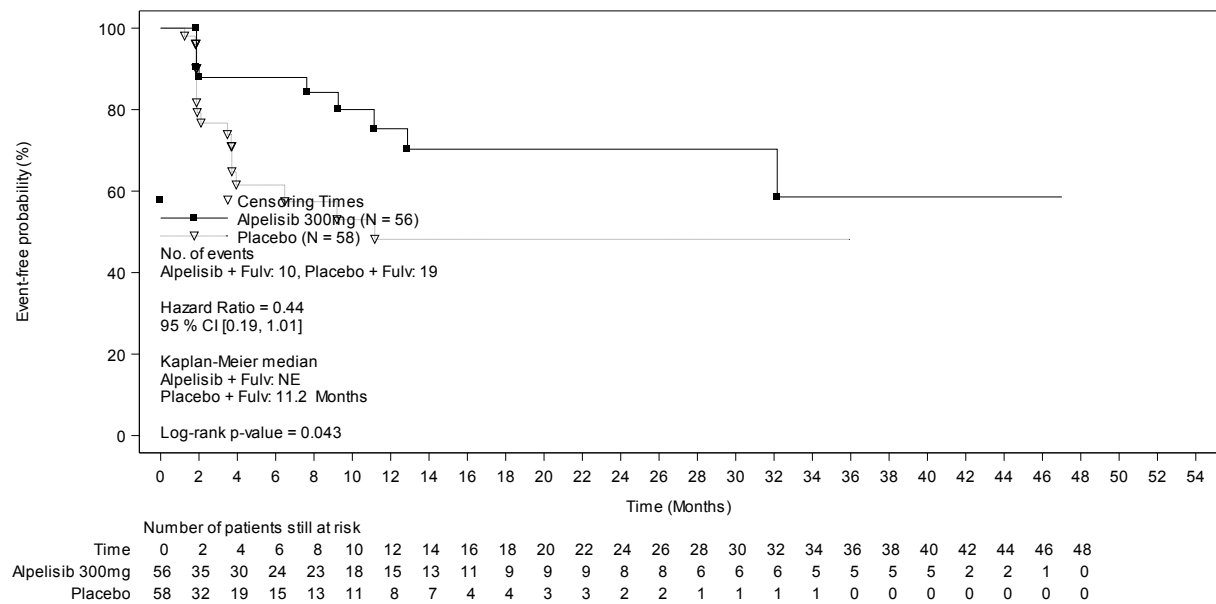


Abbildung 4-423: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Interferenz-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

4.7.7.5 Subgruppenanalysen zum Gesundheitszustand: EQ-5D VAS – 3. Datenschnitt

Tabelle 4-121: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen

Endpunkt Merkmal Subgruppe	IA- Test P- Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	
3. Datenschnitt 23. April 2020						
Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands**: EQ-5D VAS: 7 Punkte-Kriterium						
Vorherige Therapie mit Tamoxifen	0,018					
ja		60	n.e. [33,1; n.e.] 15 (25,0)	62	14,8 [5,7; n.e.] 19 (30,6)	0,46 [0,22; 0,95] 0,031
nein		109	15,4 [7,5; 27,6] 48 (44,0)	110	22,1 [12,9; 27,0] 40 (35,5)	1,21 [0,79; 1,85] 0,402
Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands**: EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium						
Vorherige Chemo- therapie	0,021					
Adjuvant		78	n.e. [38,7; n.e.] 19 (24,4)	84	15,2 [9,2; n.e.] 29 (34,5)	0,58 [0,32; 1,04] 0,059
Neo-adjuvant		24	33,1 [11,1; n.e.] 8 (33,3)	22	8,4 [1,9; n.e.] 8 (36,4)	0,45 [0,15; 1,32] 0,135
Keine		67	14,8 [7,1; n.e.] 27 (40,3)	65	22,1 [13,8; n.e.] 19 (29,2)	1,84 [0,99; 3,41] 0,052
Vorherige Therapie mit Tamoxifen	0,007					
ja		60	n.e. [33,1; n.e.] 12 (20,0)	62	14,8 [5,7; n.e.] 19 (30,6)	0,33 [0,15; 0,72] 0,004
nein		109	24,9 [8,3; n.e.] 42 (38,5)	110	22,1 [12,9; n.e.] 37 (33,6)	1,17 [0,75; 1,82] 0,516
* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable						
** Eine Abnahme des Scores um mindestens 7 Punkte bzw. 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.						
† HR und das dazugehörige 95 %-KI für Alpelisib versus Placebo basierend auf Wald-Test zum Cox-Regressionsmodell; p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test. Cox-Regression und Logrank-Test jeweils stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).‡ Die mediane Zeit bis zum Ereignis und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt.						

Endpunkt Merkmal Subgruppe	IA- Test P- Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	
3. Datenschnitt 23. April 2020						
Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht						

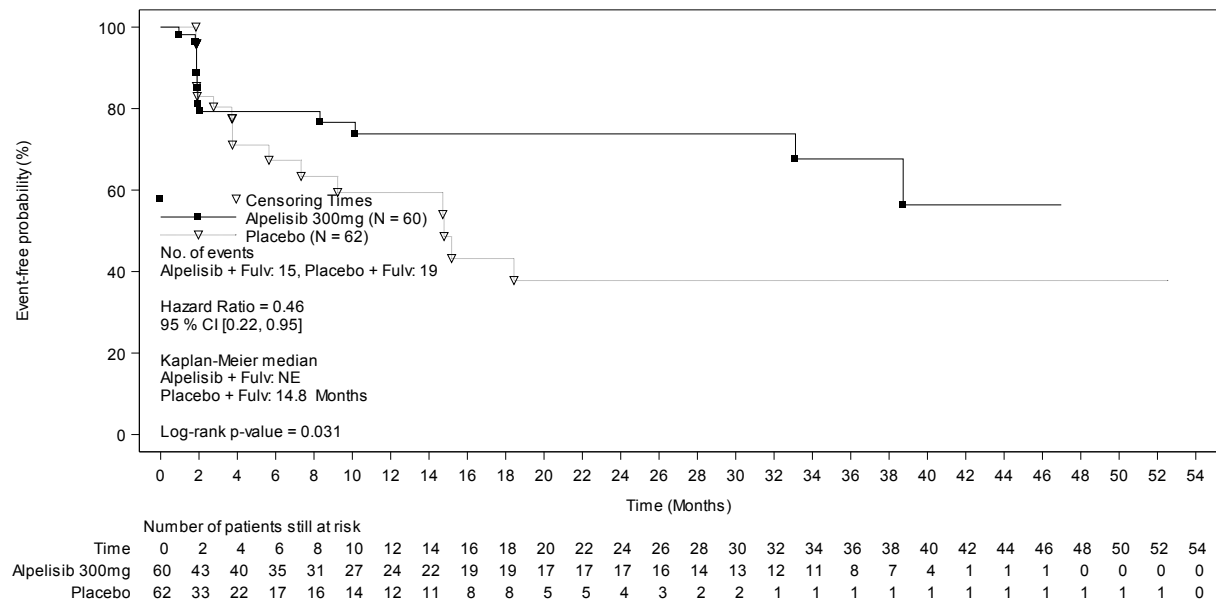


Abbildung 4-424: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 7 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe vorherige Therapie mit Tamoxifen „ja“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

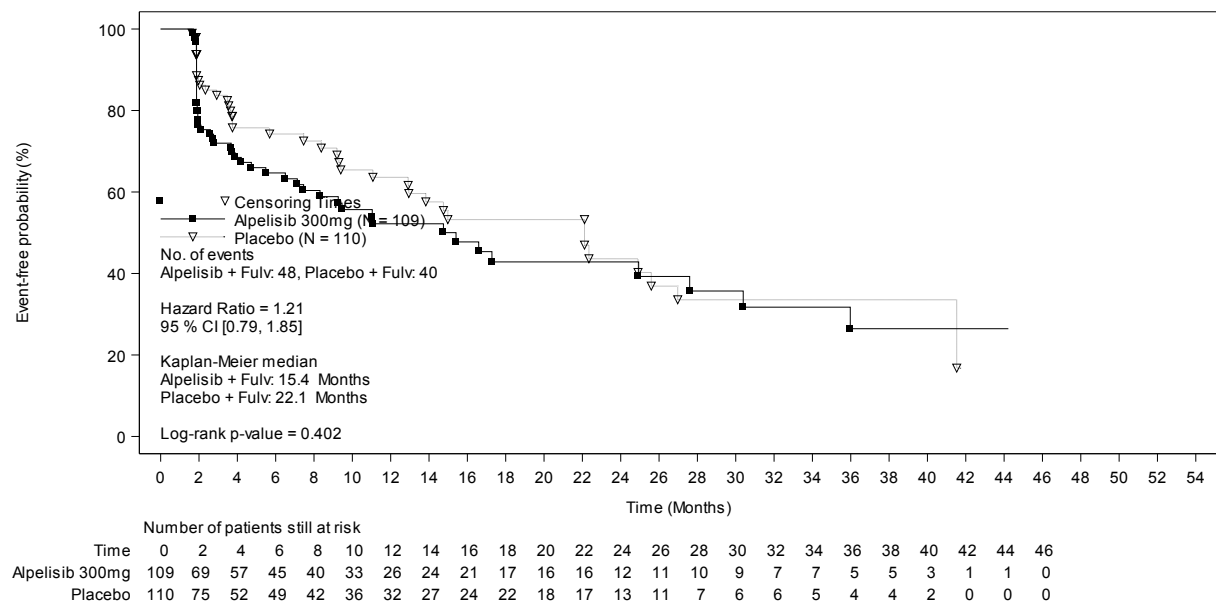


Abbildung 4-425: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 7 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe vorherige Therapie mit Tamoxifen „nein“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

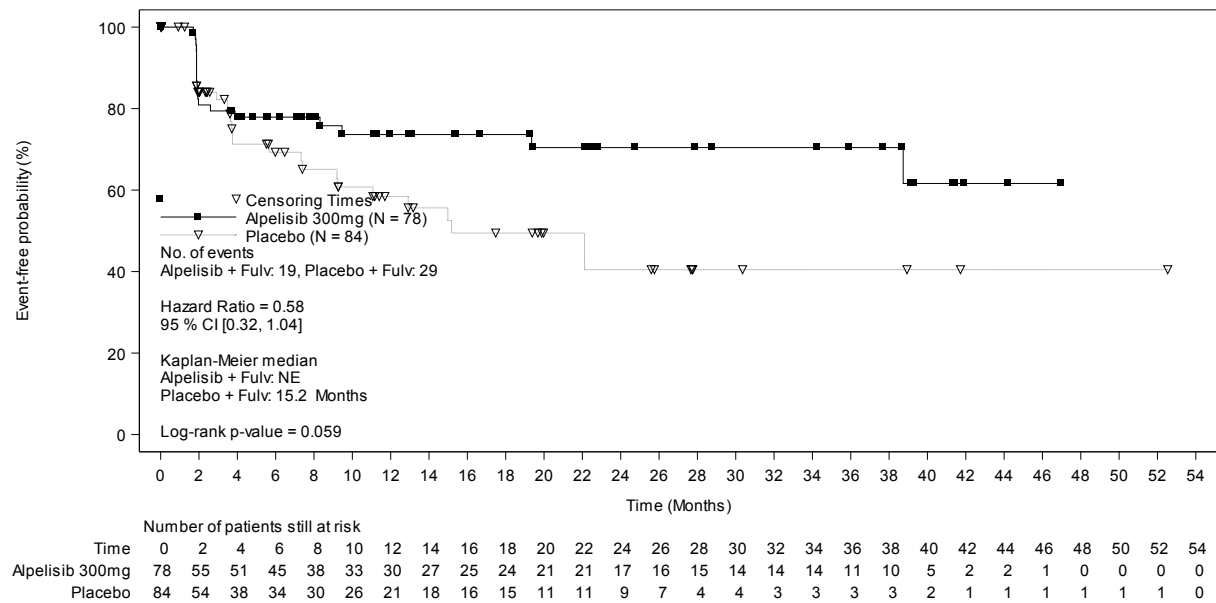


Abbildung 4-426: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Vorherige Chemotherapie „Adjuvant“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

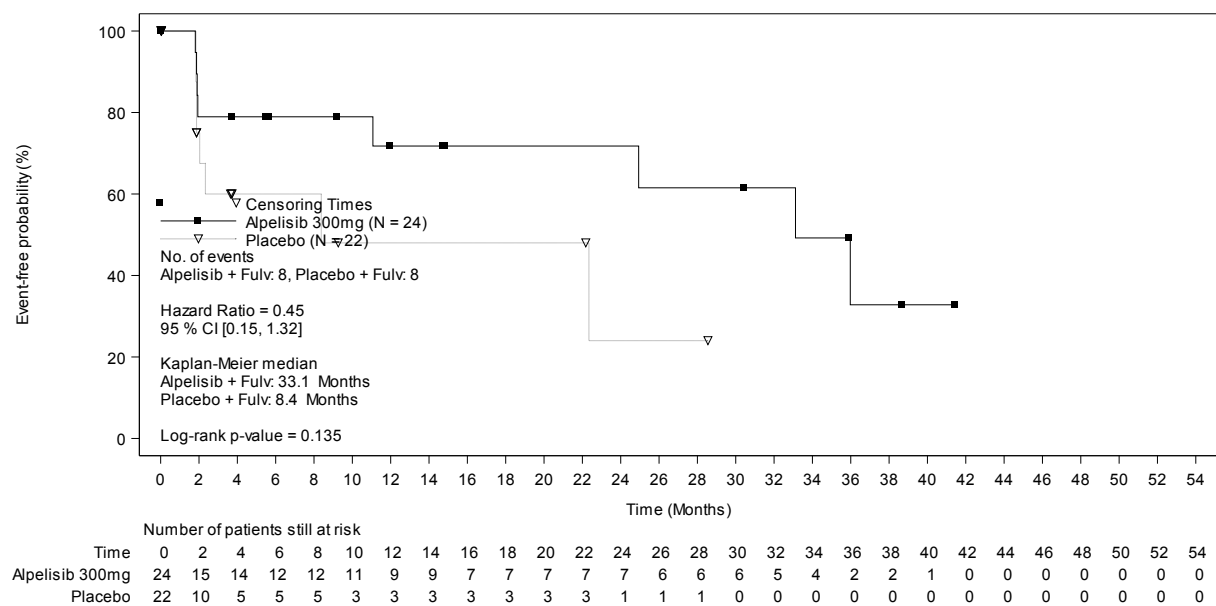


Abbildung 4-427: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Vorherige Chemotherapie „Neoadjuvant“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

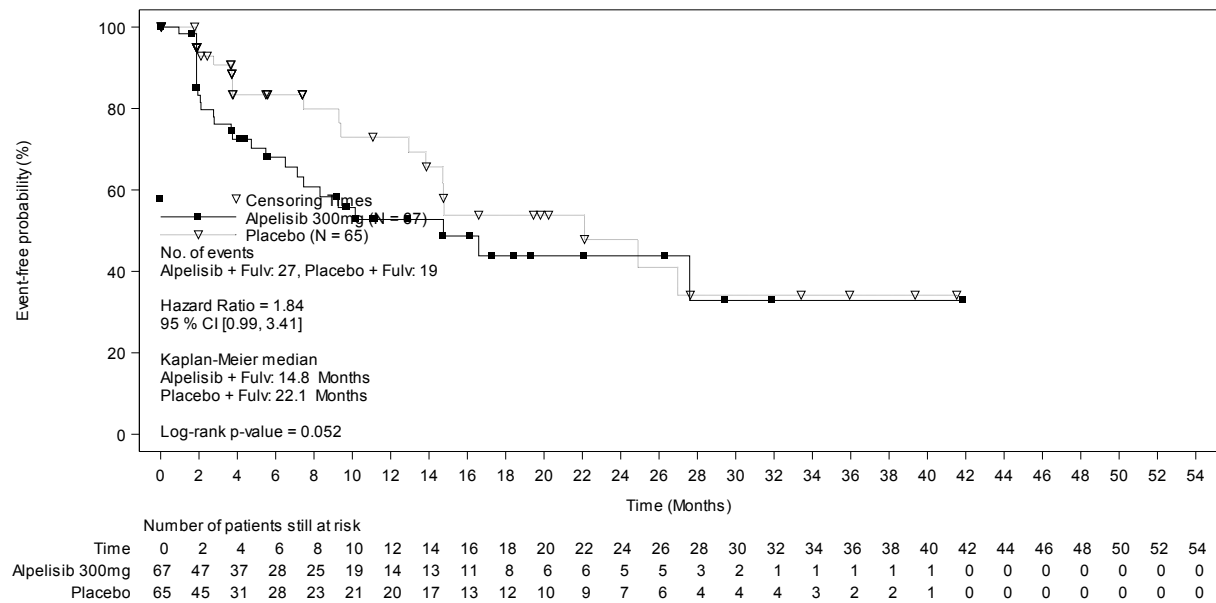


Abbildung 4-428: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Vorherige Chemotherapie „Keine“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

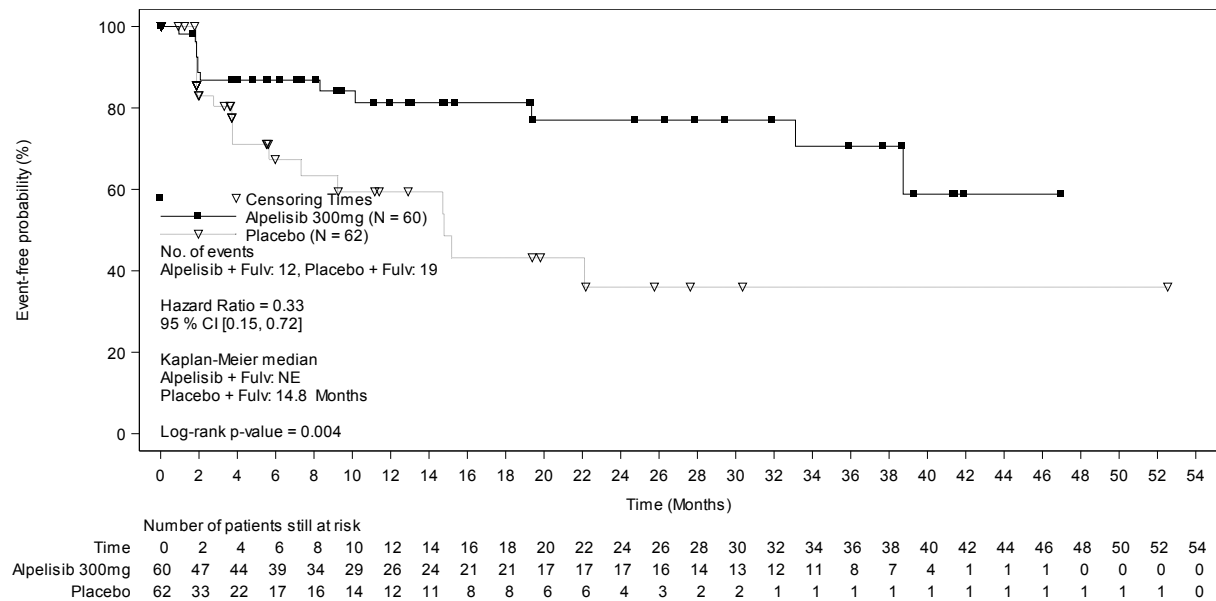


Abbildung 4-429: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe vorherige Therapie mit Tamoxifen „ja“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

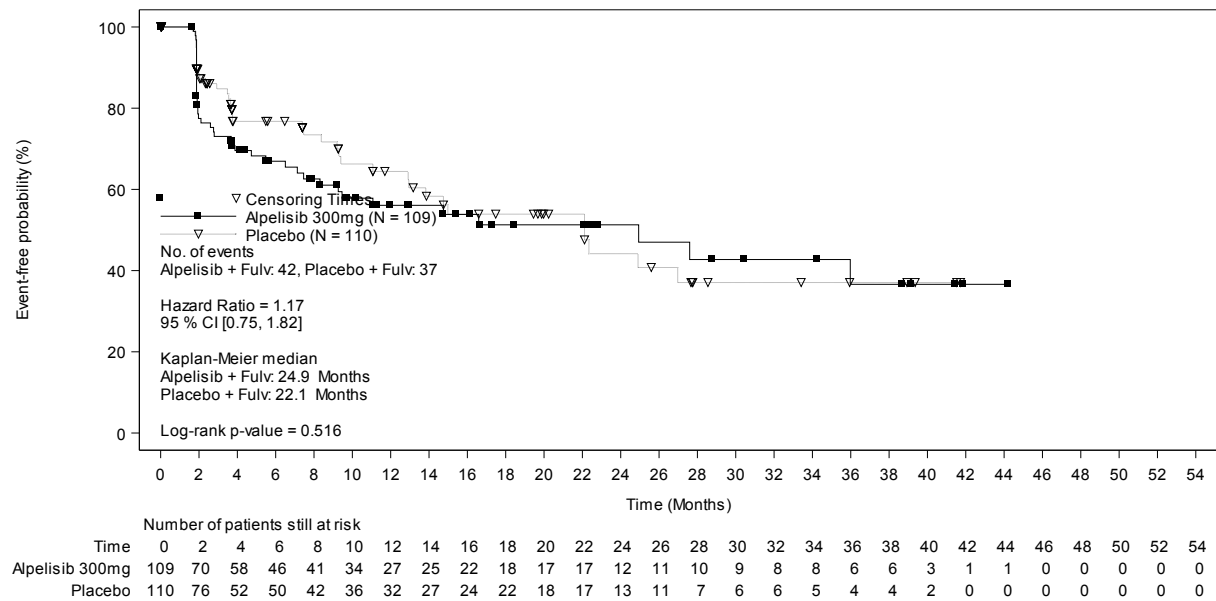


Abbildung 4-430: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe vorherige Therapie mit Tamoxifen „nein“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

4.7.7.6 Subgruppenanalysen zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – 3. Datenschnitt

Tabelle 4-122: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesundheitsbezogenen Lebensqualität EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen

Endpunkt Merkmal Subgruppe 3. Datenschnitt 23. April 2020	IA- Test p- Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität**: EORTC QLQ-C30						
Körperliche Funktion						
ECOG-PS	0,019					
0		112	33,1 [24,9; 41,5] 35 (31,3)	113	30,6 [22,3; n.e.] 26 (23,0)	1,11 [0,67; 1,86] 0,675
1		56	27,7 [12,9; n.e.] 15 (26,8)	58	7,5 [5,5; 22,1] 26 (44,8)	0,48 [0,25; 0,94] 0,028
Vorherige Tamoxifen- Therapie	0,022					
nein		109	19,8 [12,9; 28,6] 39 (35,8)	110	24,9 [13,8; n.e.] 36 (32,7)	1,11 [0,71; 1,75] 0,636
ja		60	41,5 [30,4; n.e.] 11 (18,3)	62	30,6 [9,3; n.e.] 17 (27,4)	0,36 [0,16; 0,79] 0,009
Endokriner Status und Therapielinie	0,014					
Erstlinie, endokrin resistent		68	30,4 [9,2; n.e.] 21 (30,9)	70	16,6 [8,4; 25,6] 25 (35,7)	0,69 [0,38; 1,24] 0,209
Erstlinie, Endokrin sensitiv		20	33,1 [11,1; n.e.] 7 (35,0)	19	n.e. [n.e.; n.e.] 2 (10,5)	2,72 [0,56; 13,13] 0,195
Zweitlinie, Progress nach (neo-)adjuvanter Therapie und unter Erstlinie bei Metastasen		24	41,5 [12,9; n.e.] 2 (8,3)	23	22,1 [3,3; 30,6] 11 (47,8)	0,07 [0,01; 0,58] 0,002
Zweitlinie, Progress nach Therapie bei Metastasen		41	19,8 [5,6; n.e.] 16 (39,0)	45	22,3 [7,5; n.e.] 12 (26,7)	1,47 [0,68; 3,20] 0,325

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

Endpunkt Merkmal Subgruppe 3. Datenschnitt 23. April 2020	IA- Test P- Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Lungen- und/oder Lebermetastasen nein	0,033	85	27,7 [15,4; 41,5] 32 (37,6)	86	n.e. [13,9; n.e.] 22 (25,6)	1,14 [0,66; 1,96] 0,635
		84	n.e. [27,6; n.e.] 18 (21,4)	85	19,7 [7,3; 30,6] 31 (36,0)	0,49 [0,27; 0,88] 0,015
Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität**: EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion						
ECOG-PS	<0,001					
0		112	22,1 [14,3; 47,0] 44 (39,3)	113	n.e. [25,0; n.e.] 25 (22,1)	1,56 [0,95; 2,56] 0,071
1		56	19,5 [12,9; n.e.] 17 (30,4)	58	3,7 [3,3; 12,9] 30 (51,7)	0,44 [0,23; 0,84] 0,011
Metastasen Lunge	0,037					
nein		112	19,5 [11,1; 34,3] 48 (42,9)	104	n.e. [11,7; n.e.] 30 (28,8)	1,21, [0,77; 1,92] 0,415
ja		57	n.e. [18,5; n.e.] 13 (22,8)	68	22,1 [7,3; 30,6] 26 (38,2)	0,54 [0,28; 1,07] 0,072
Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität**: EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion						
ECOG-PS	0,039					
0		112	27,6 [14,8; n.e.] 42 (37,5)	113	n.e. [26,9; n.e.] 24 (21,2)	1,44 [0,87; 2,39] 0,151
1		56	19,5 [5,5; n.e.] 17 (30,4)	58	12,0 [3,7; n.e.] 24 (41,4)	0,58 [0,29; 1,13] 0,096
Metastasen Lunge	0,006					
nein		112	16,7 [11,1; 28,7] 49 (43,8)	104	n.e. [25,6; n.e.] 24 (23,1)	1,46 [0,89; 2,39] 0,134
ja		57	n.e. [17,1; n.e.] 11 (19,3)	68	14,8 [7,5; n.e.] 24 (35,3)	0,49 [0,24; 0,99] 0,043
* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable						

Endpunkt Merkmal Subgruppe	IA- Test P- Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %-KI]‡	N	Median [95 %-KI]‡	
3. Datenschnitt 23. April 2020			Patientinnen mit Ereignis n (%)		Patientinnen mit Ereignis n (%)	
<p>** Eine Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.</p> <p>† HR und das dazugehörige 95 %-KI für Alpelisib versus Placebo basierend auf Wald-Test zum Cox-Regressionsmodell; p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test. Cox-Regression und Logrank-Test jeweils stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).</p> <p>‡ Die mediane Zeit bis zum Ereignis und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt.</p> <p>Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht</p>						

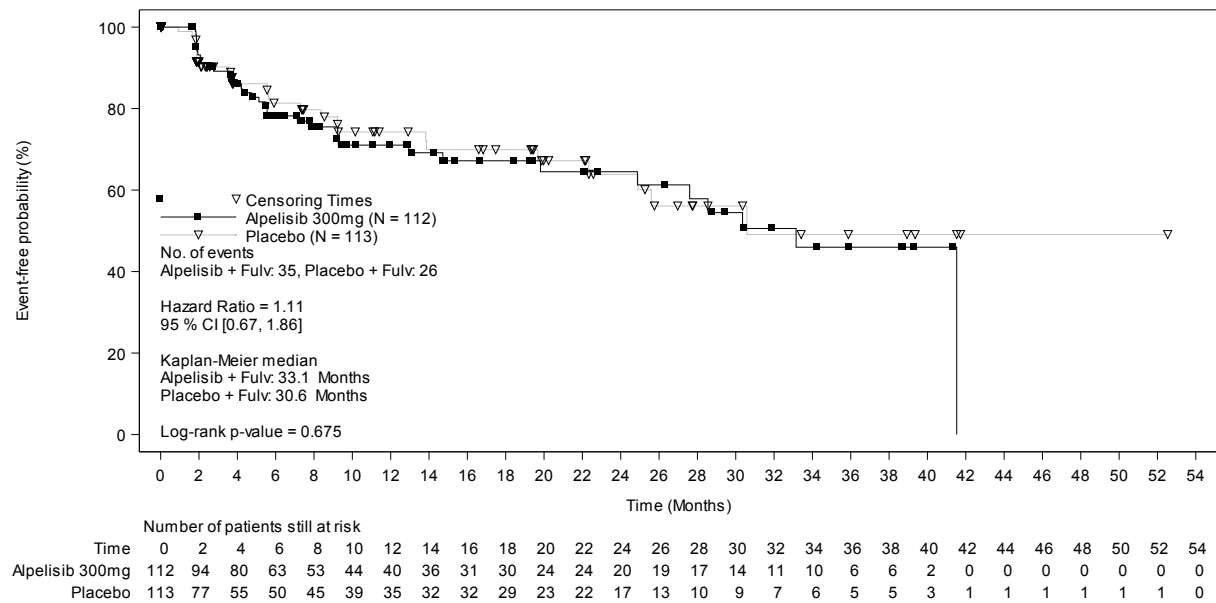


Abbildung 4-431: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „0“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

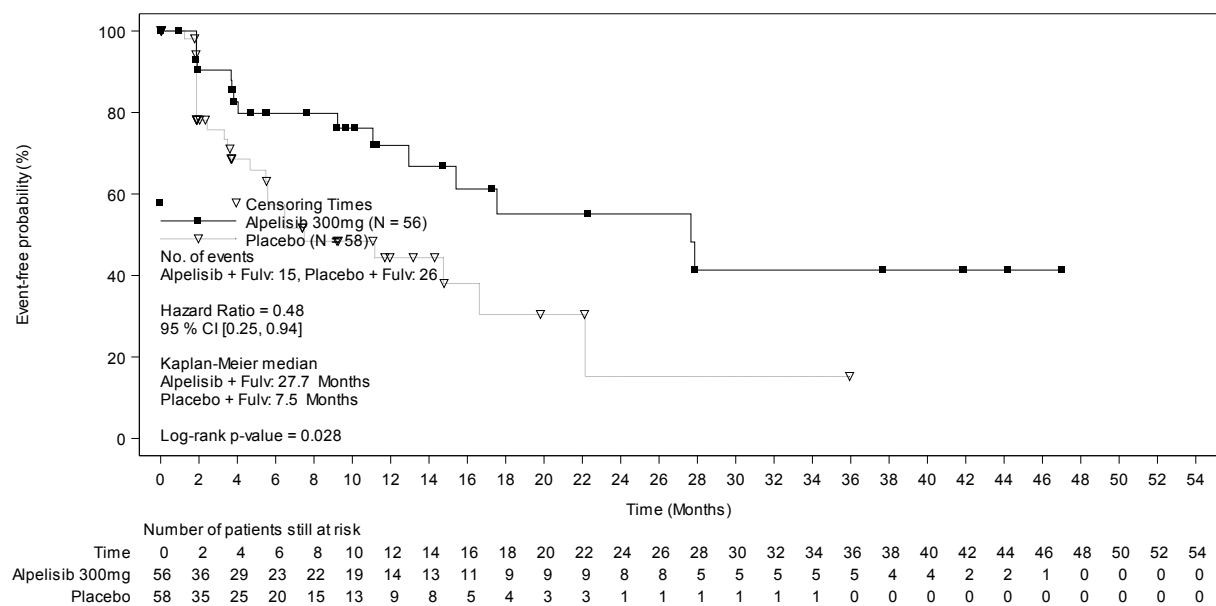


Abbildung 4-432: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

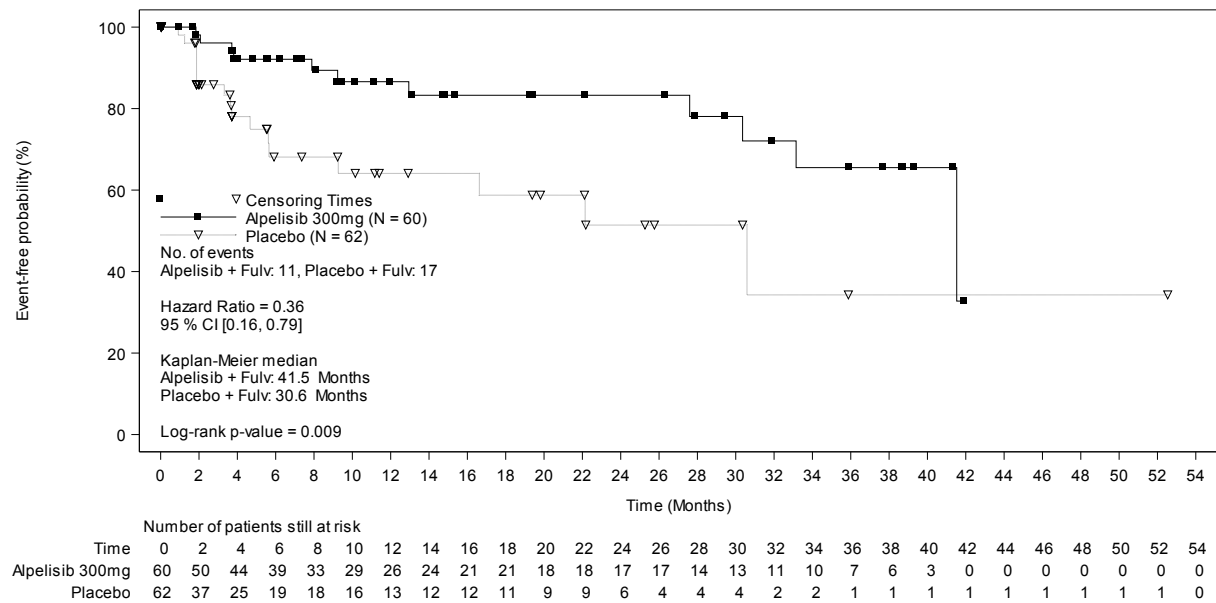


Abbildung 4-433: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Vorherige Tamoxifen-Therapie „ja“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

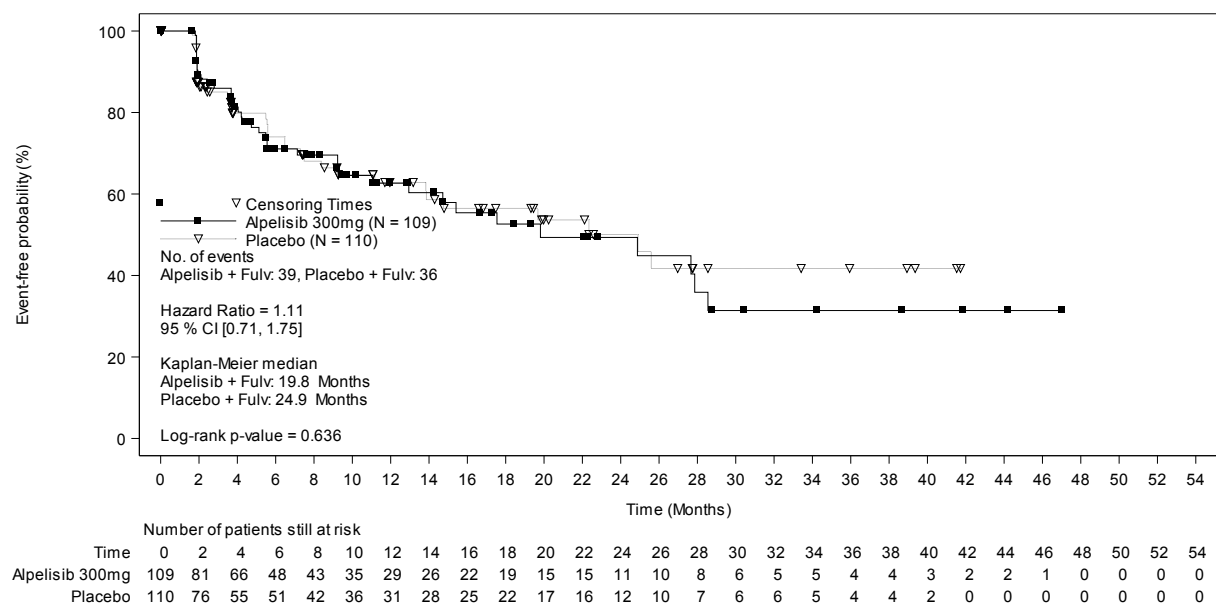


Abbildung 4-434: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Vorherige Tamoxifen-Therapie „nein“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

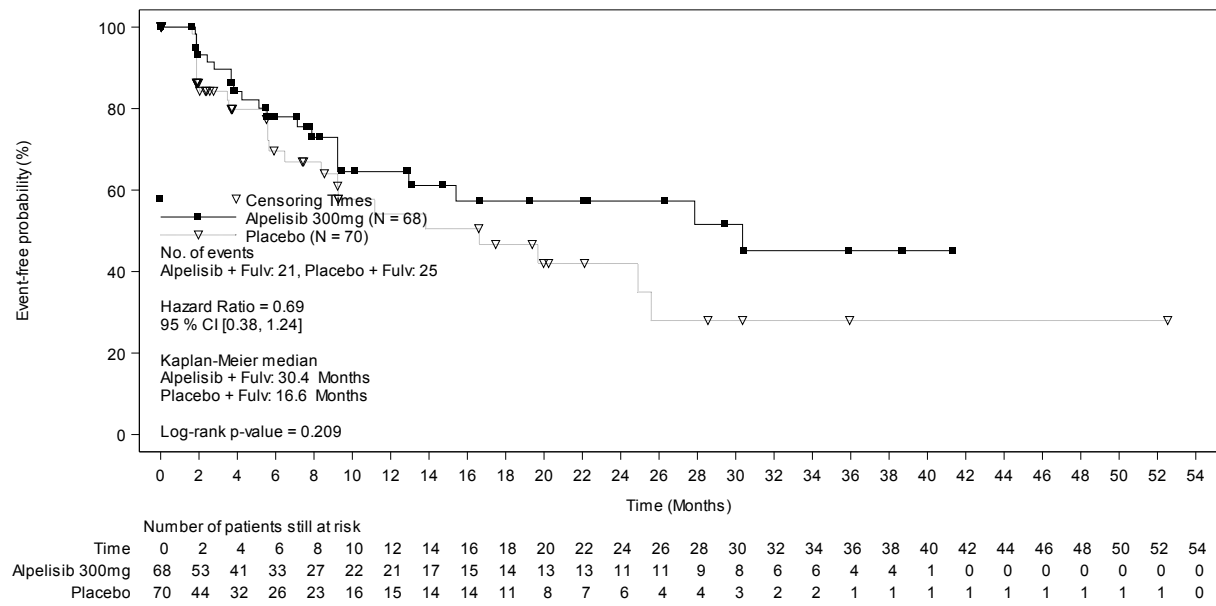


Abbildung 4-435: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Endokriner Status und Therapielinie „Erstlinie, endokrin resistent“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

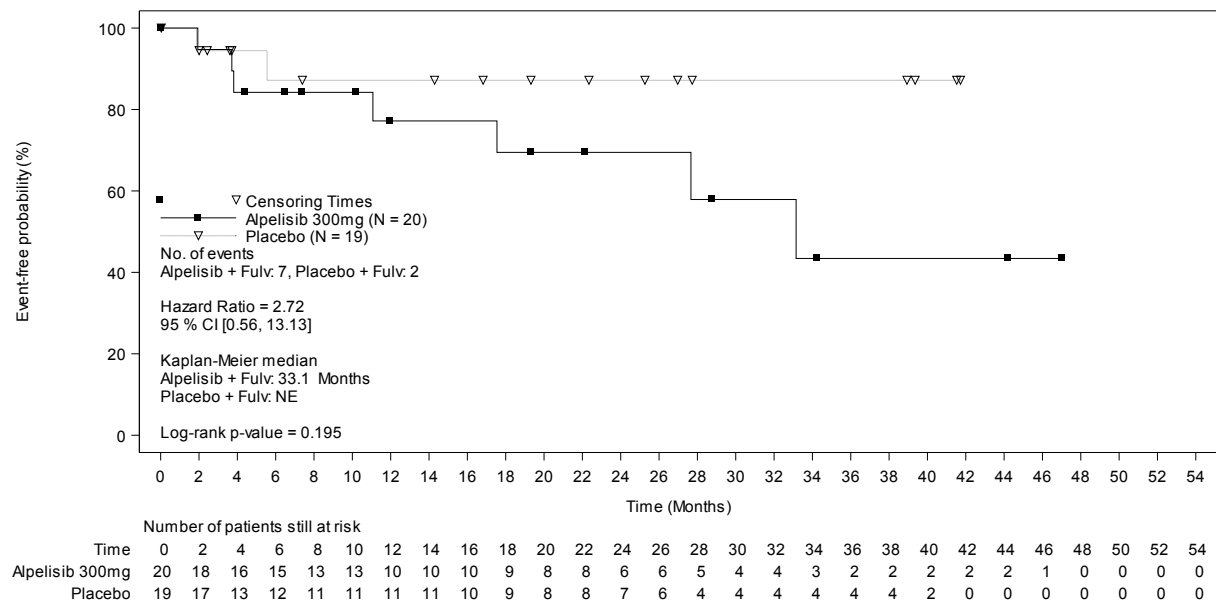


Abbildung 4-436: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Endokriner Status und Therapielinie „Erstlinie, Endokrin sensitiv“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

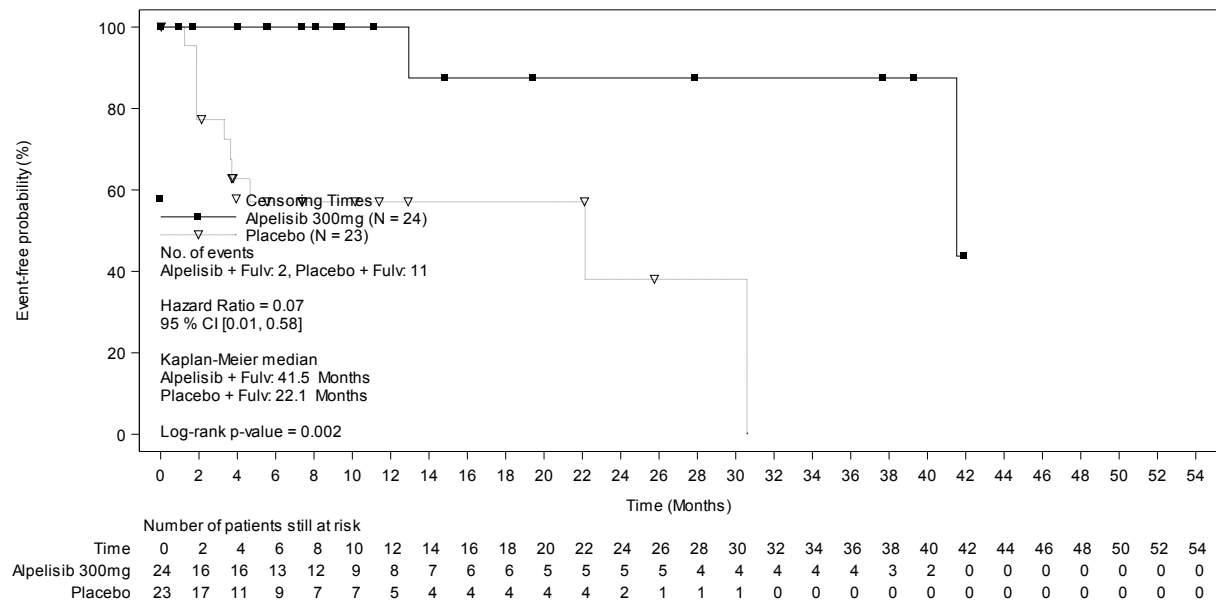


Abbildung 4-437: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Endokriner Status und Therapielinie „Zweitlinie, Progress nach (neo)adjuvanter Therapie und unter Erstlinie bei Metastasen“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

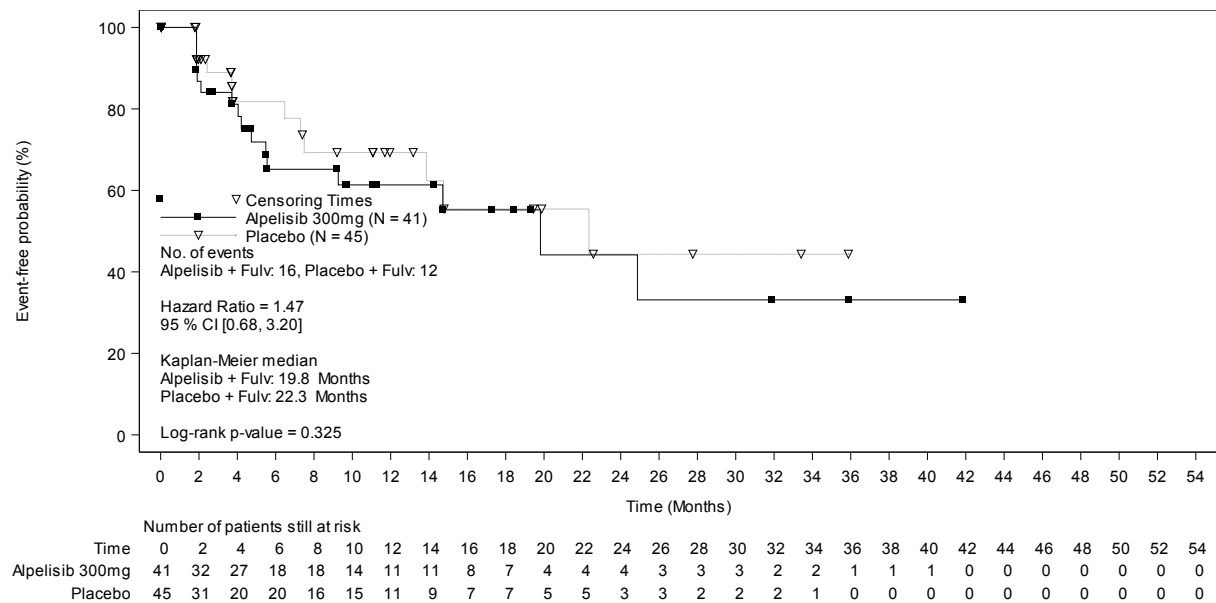


Abbildung 4-438: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Endokriner Status und Therapielinie „Zweitlinie, Progress nach Therapie bei Metastasen“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

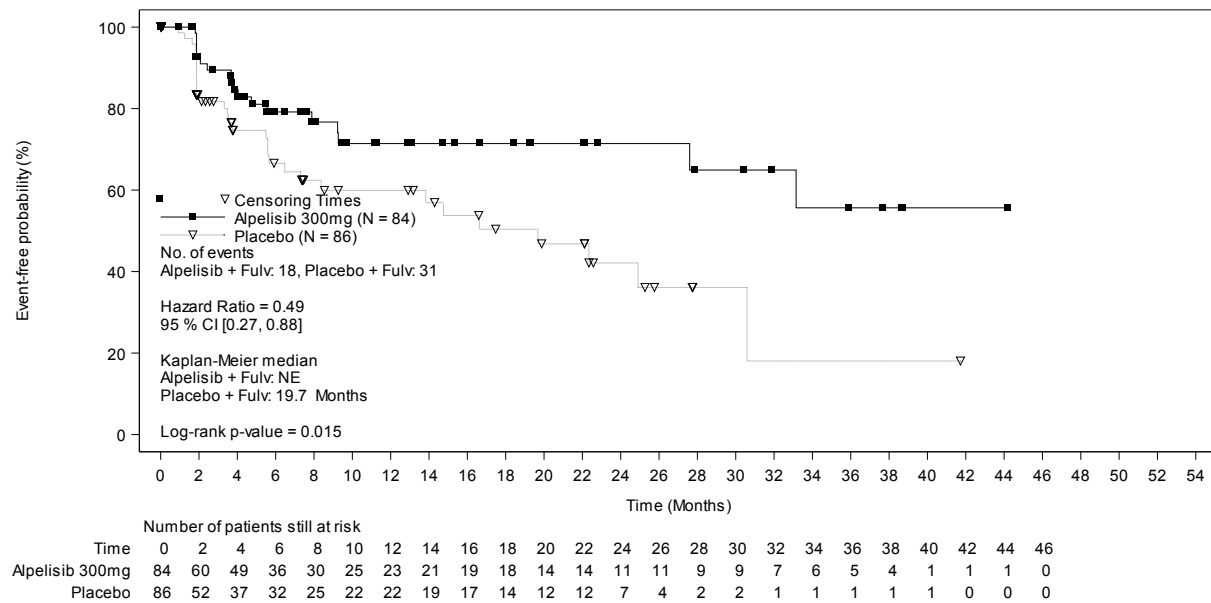


Abbildung 4-439: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Lungen- und/oder Lebermetastasen „Ja“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

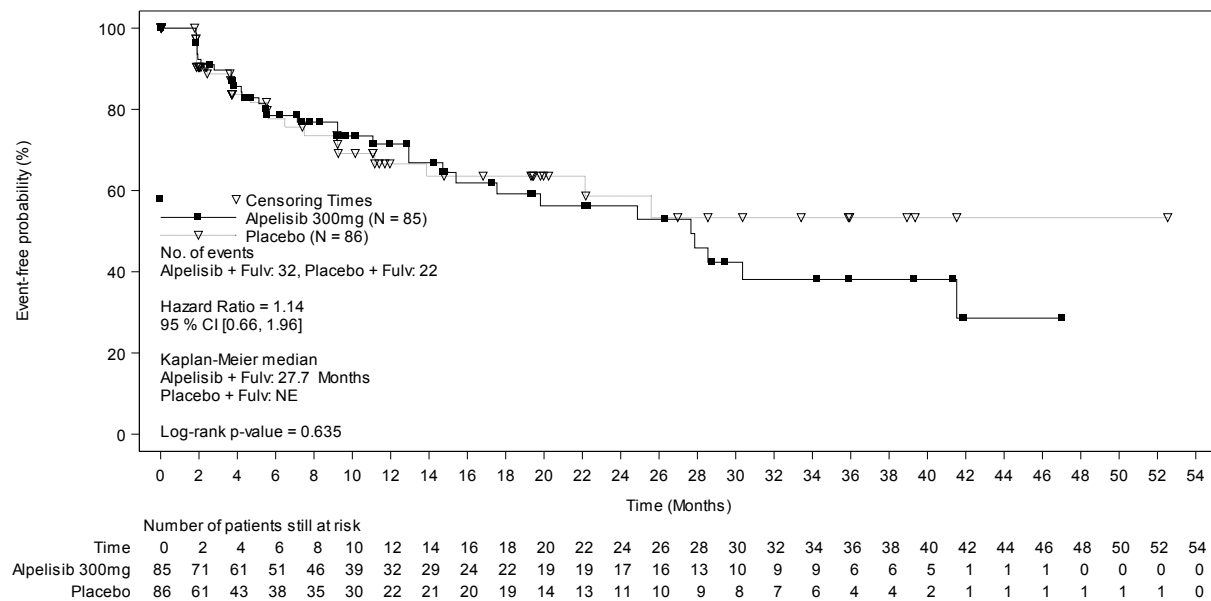


Abbildung 4-440: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Lungen- und/oder Lebermetastasen „Nein“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

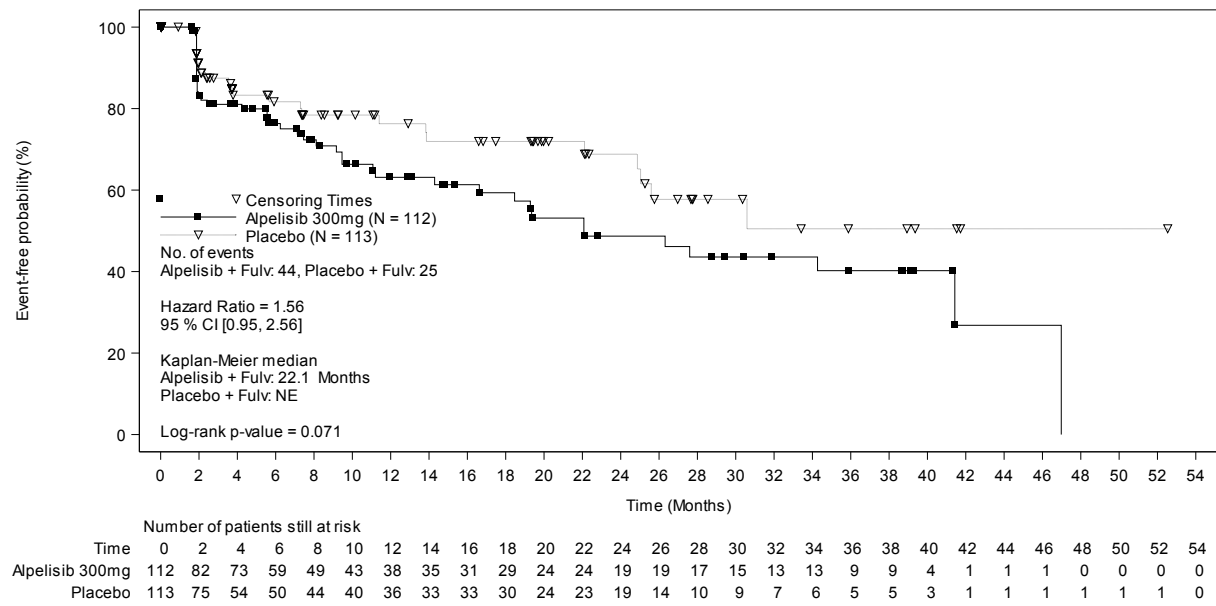


Abbildung 4-441: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „0“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

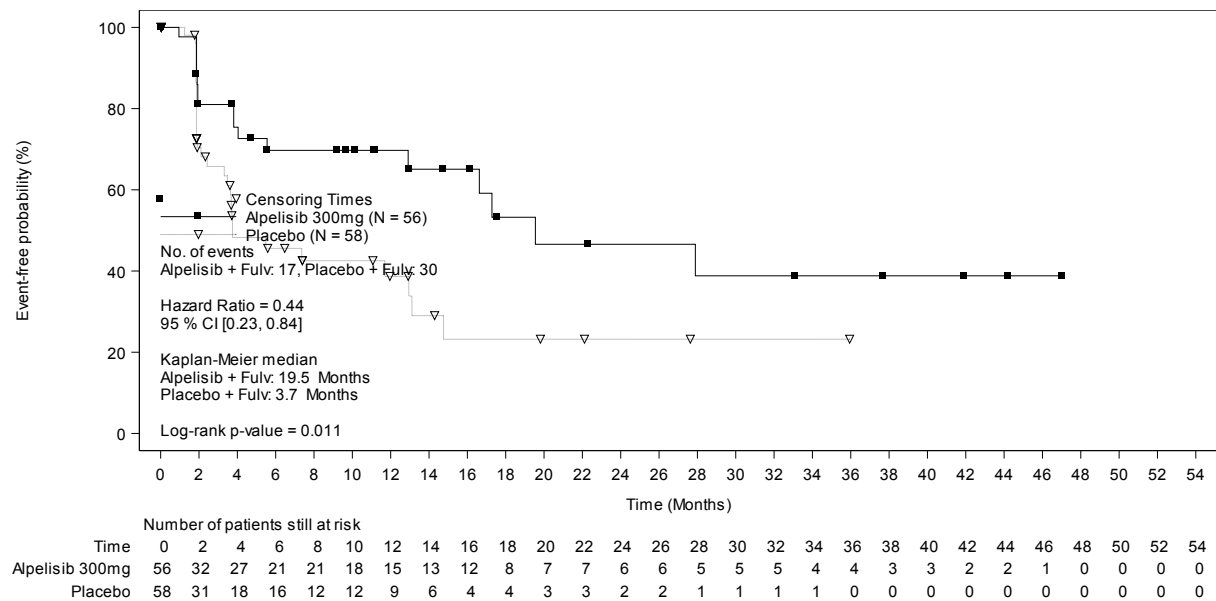


Abbildung 4-442: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

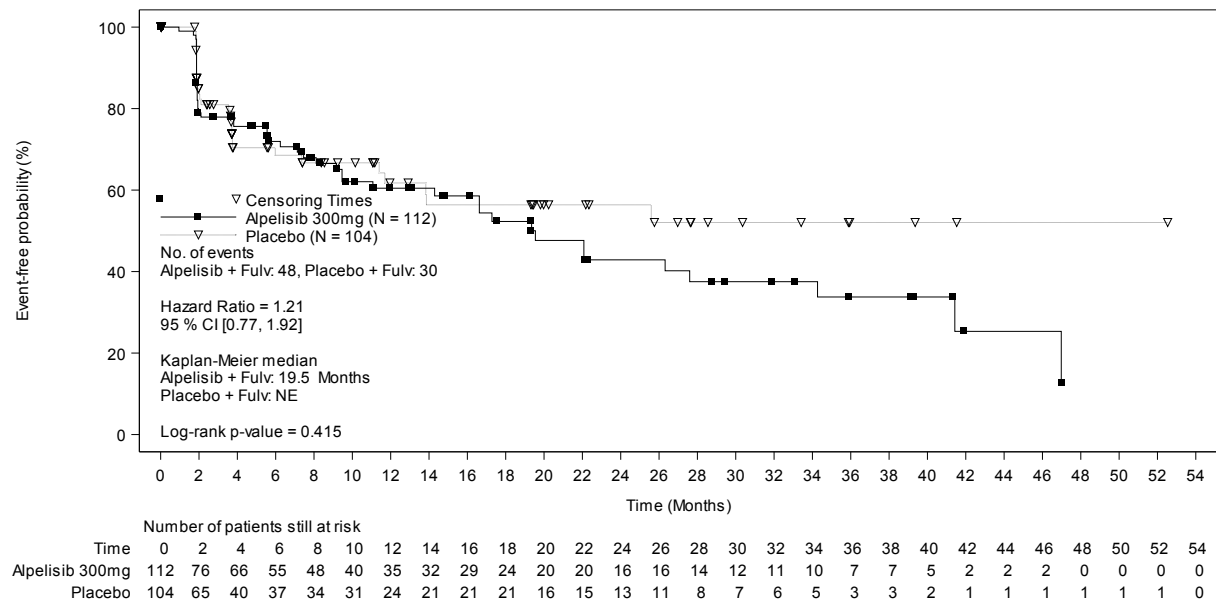


Abbildung 4-443: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Metastasen Lunge „nein“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

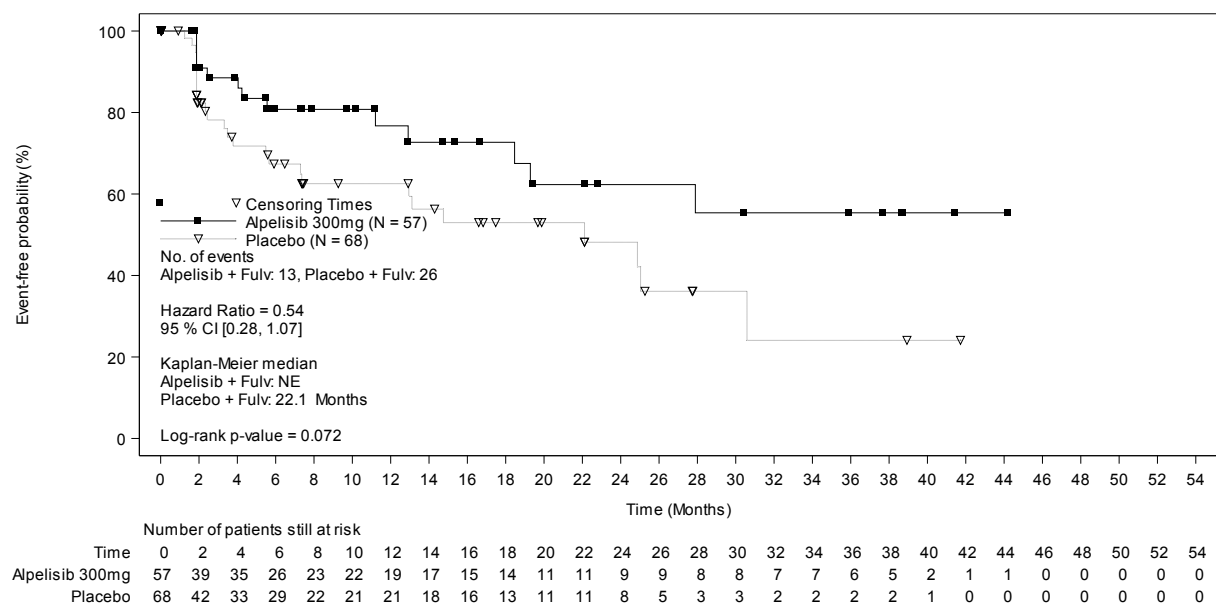


Abbildung 4-444: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Metastasen Lunge „ja“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

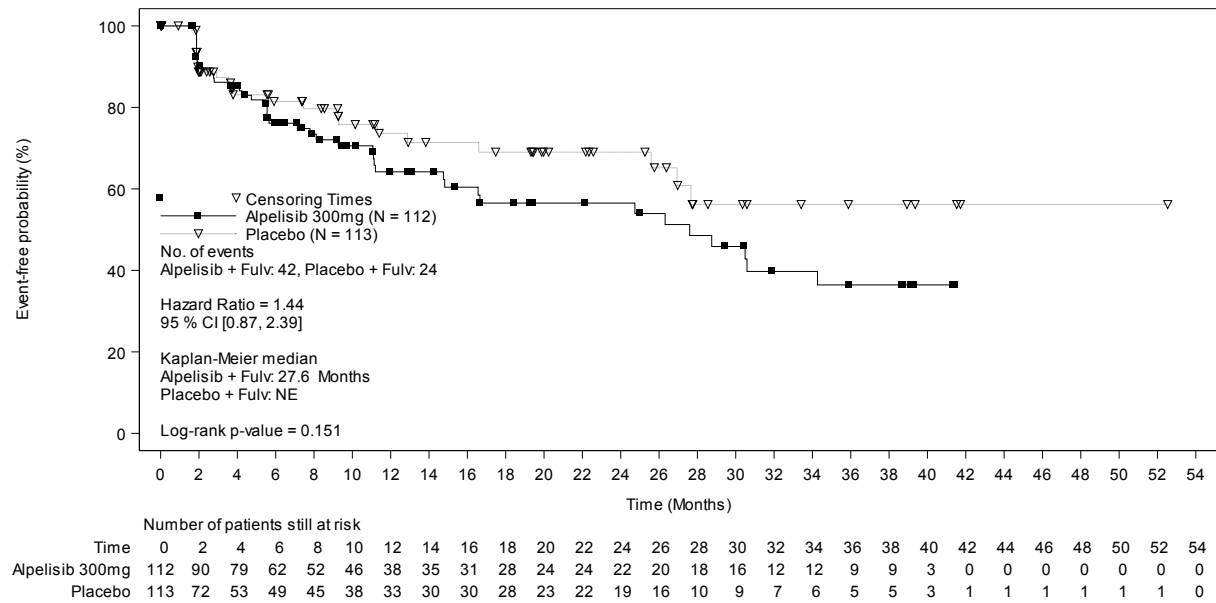


Abbildung 4-445: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „0“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

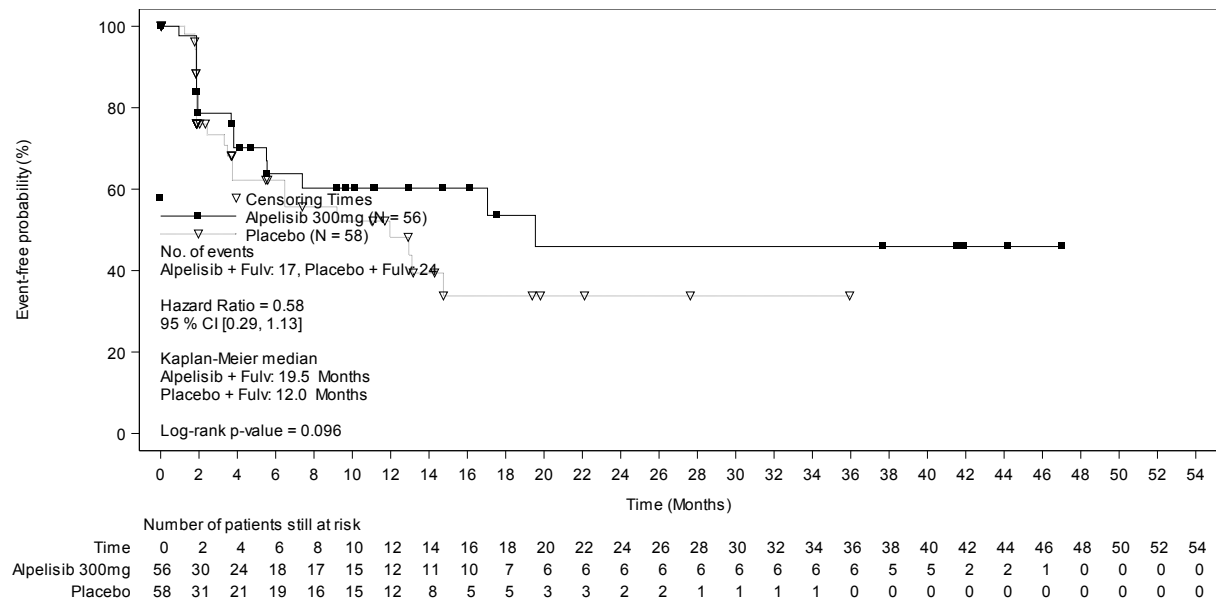


Abbildung 4-446: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

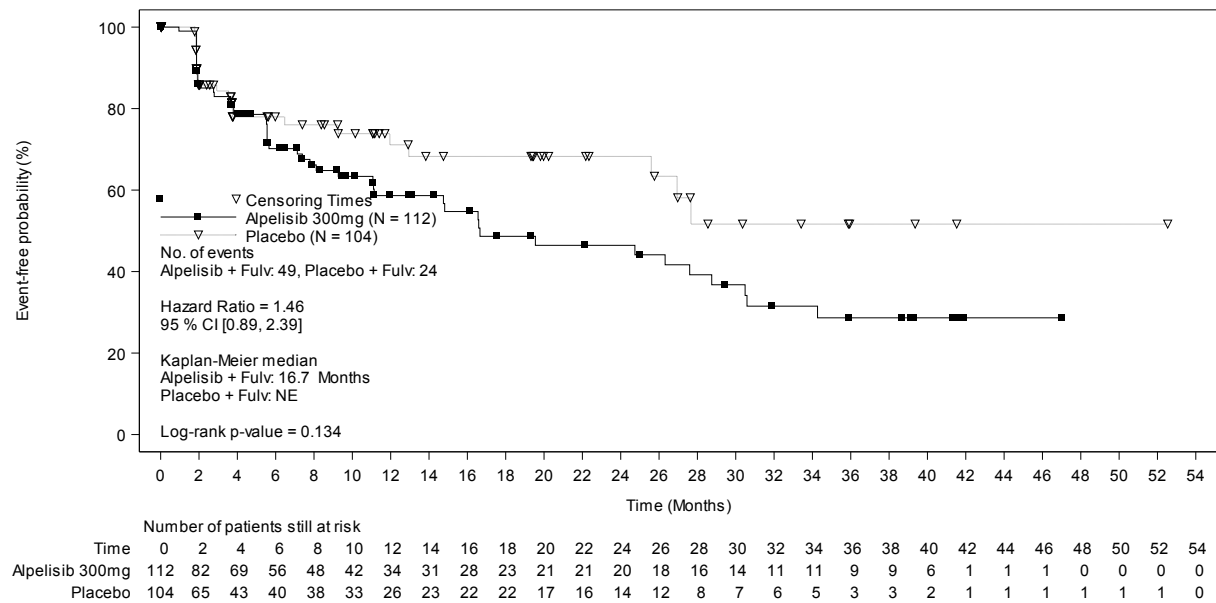


Abbildung 4-447: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Lungenmetastasen „nein“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

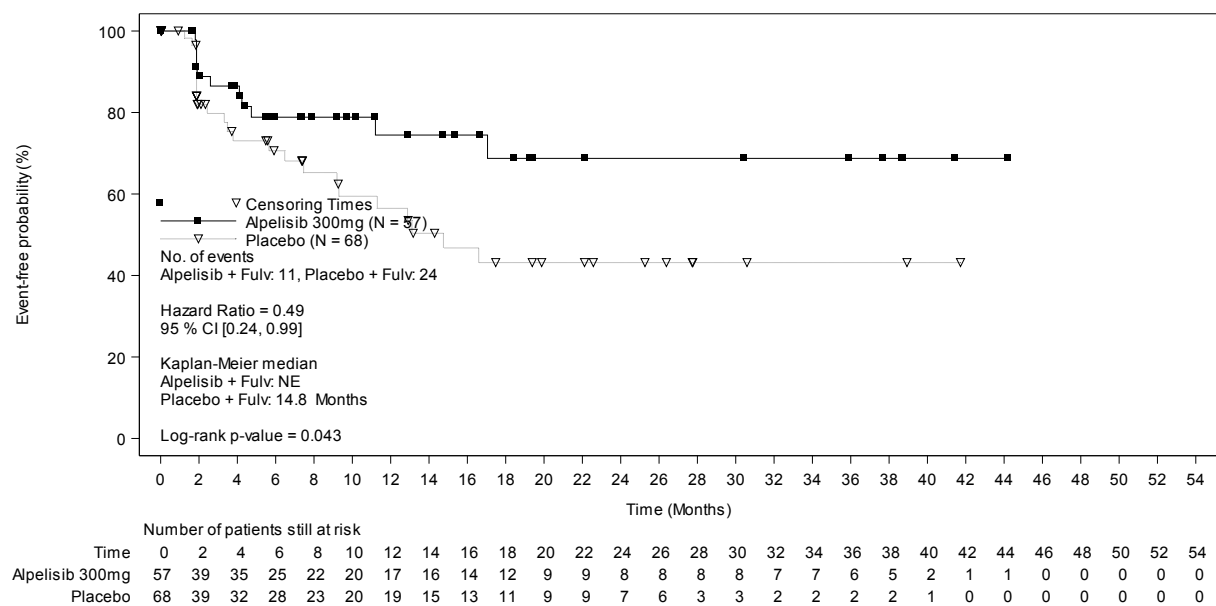


Abbildung 4-448: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Lungenmetastasen „ja“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

4.7.7.7 Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – 3. Datenschnitt

Tabelle 4-123: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads: Ergebnisse der Subgruppen mit signifikantem Interaktionsterm

Endpunkt Merkmal Subgruppe 3. Datenschnitt 23. April 2020	IA-Test p-Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert [†]
		N	Median [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis						
Art der Metastasen: nur Knochen	0,009					
Nein		127	0,2 [0,1; 0,3] 126 (99,2)	136	0,5 [0,4; 0,6] 122 (89,7)	2,95 [2,22; 3,91] <0,001
Ja		42	0,3 [0,2; 0,3] 42 (100)	35	0,5 [0,2; 0,5] 33 (94,3)	1,49 [0,93; 2,40] 0,091
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Erkrankungen des Nervensystems						
Ethnie	0,015					
Weiß		117	14,7 [7,4; n.e.] 51 (43,6)	108	n.e. [9,6; n.e.] 29 (26,9)	1,51 [0,95; 2,39] 0,074
Asiatisch		34	10,0 [3,7; 17,1] 18 (52,9)	40	n.e. [n.e.; n.e.] 6 (15,0)	5,02 [1,94; 13,01] <0,001
Schwarz/afro- amerikanisch		1	1,1 [n.e.; n.e.] 1 (100)	3	0,2 [0,1; 1,4] 3 (100)	k. A.
Andere		17	n.e. [4,3; n.e.] 5 (29,4)	20	5,7 [1,7; n.e.] 10 (50,0)	0,55 [0,18; 1,70] 0,293
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Psychiatrische Störungen						
Nur Knochen- metastasen	0,030					
Nein		127	n.e. [30,8; n.e.] 25 (19,7)	136	n.e. [n.e.; n.e.] 9 (6,6)	2,96 [1,36; 6,43] 0,004
Ja		42	n.e. [24,2; n.e.] 10 (23,8)	35	n.e. [12,1; n.e.] 9 (25,7)	0,78 [0,32; 1,93] 0,595
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Augenerkrankungen						
Lungen- metastasen	0,039					
Nein		112	n.e. [27,1; n.e.] 24 (21,4)	103	n.e. [n.e.; n.e.] 6 (5,8)	3,62 [1,48; 8,86] 0,003

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

Endpunkt Merkmal Subgruppe 3. Datenschnitt 23. April 2020	IA-Test p-Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Ja		57	n.e. [31,3; n.e.] 6 (10,5)	68	n.e. [n.e.; n.e.] 8 (11,8)	0,76 [0,26; 2,20] 0,606
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Baseline- ECOG-PS	0,026					
0		112	1,1 [0,7; 2,8] 79 (70,5)	113	17,2 [5,4; 27,3] 52 (46,0)	2,06 [1,45; 2,93] <0,001
1		56	3,8 [0,8; n.e.] 31 (55,4)	57	9,4 [1,0; 18,4] 30 (52,6)	1,14 [0,67; 1,92] 0,626
PIK3CA- Mutation	0,035					
E542K		20	12,3 [0,7; n.e.] 8 (40,0)	29	5,3 [1,0; 21,8] 16 (55,4)	0,75 [0,32; 1,78] 0,517
E545X		45	1,6 [0,7; 3,9] 31 (68,9)	43	17,2 [3,8; n.e.] 20 (46,5)	2,04 [1,15; 3,61] 0,012
H1047X		92	1,1 [0,6; 4,1] 63 (68,5)	80	14,4 [2,8; n.e.] 37 (46,3)	1,97 [1,30; 3,00] 0,001
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Untersuchungen						
Endokrin- resistent vs. - sensitiv	0,040					
Primär resistent		23	5,6 [1,4; n.e.] 10 (43,5)	22	18,4 [1,5; 21,4] 10 (45,5)	0,84 [0,33; 2,18] 0,715
Sekundär resistent		119	5,6 [2,8; 9,2] 69 (58,0)	127	36,8 [18,4; n.e.] 31 (24,4)	2,91 [1,90; 4,46] <0,001
Sensitiv		20	6,5 [1,8; n.e.] 11 (55,0)	19	n.e. [9,2; n.e.] 3 (15,8)	4,41 [1,21; 16,01] 0,014
Progesteron- Rezeptorstatus	0,042					
Positiv		120	7,5 [4,6; 18,6] 62 (51,7)	131	36,8 [18,2; n.e.] 38 (29,0)	1,97 [1,31; 2,96] <0,001
Negativ		46	2,8 [1,2; 9,2] 30 (65,2)	38	n.e. [n.e.; n.e.] 6 (15,8)	5,77 [2,35; 14,14] <0,001
Östrogen- und Progesteron- Rezeptorstatus	0,042					

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

Endpunkt Merkmal Subgruppe 3. Datenschnitt 23. April 2020	IA-Test p-Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Beide positiv		118	7,5 [4,6; 18,6] 61 (51,7)	131	36,8 [18,2; n.e.] 38 (29,0)	1,96 [1,31; 2,95] <0,001
Positiv/negativ		46	2,8 [1,2; 9,2] 30 (65,2)	38	n.e. [n.e.; n.e.] 6 (15,8)	5,77 [2,35; 14,14] <0,001
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Alter	0,038					
<75 Jahre		149	0,5 [0,4; 0,9] 119 (79,9)	145	n.e. [n.e.; n.e.] 42 (29,0)	4,64 [3,24; 6,64] <0,001
≥ 75 Jahre		20	0,3 [0,2; 1,0] 18 (90,0)	26	n.e. [9,2; n.e.] 4 (15,4)	25,54 [5,76; 113,37] <0,001
Region	0,002					
Europa		86	1,0 [0,5; 1,9] 64 (74,4)	86	n.e. [10,2; n.e.] 22 (25,6)	4,67 [2,85; 7,64] <0,001
Asien		32	0,3 [0,3; 0,5] 31 (96,9)	38	n.e. [n.e.; n.e.] 6 (15,8)	14,60 [5,91; 36,11] <0,001
Lateinamerika		14	0,3 [0,3; 0,9] 11 (78,6)	17	n.e. [n.e.; n.e.] 3 (17,6)	6,40 [1,71; 23,97] 0,002
Nordamerika		19	0,5 [0,3; 2,8] 16 (84,2)	24	6,4 [1,4; n.e.] 13 (54,2)	2,25 [1,01; 5,01] 0,040
Andere		18	0,3 [0,3; 1,3] 15 (83,3)	6	9,3 [8,3; 9,3] 2 (33,3)	8,45 [1,07; 67,00] 0,017
Vorherige Therapie mit Tamoxifen	0,034					
Nein		109	0,4 [0,3; 0,5] 94 (86,2)	110	n.e. [n.e.; n.e.] 28 (25,5)	7,63 [4,88; 11,91] <0,001
Ja		60	0,9 [0,3; 5,5] 43 (71,7)	61	n.e. [9,3; n.e.] 18 (29,5)	3,18 [1,83; 5,54] <0,001
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Hyperglykämie						
Region	0,042					
Europa		86	1,4 [0,9; 4,6] 55 (64,0)	86	n.e. [n.e.; n.e.] 6 (7,0)	13,99 [5,99; 32,65] <0,001
Asien		32	0,5 [0,3; 2,8] 25 (78,1)	38	n.e. [n.e.; n.e.] 2 (5,3)	24,04 [5,65; 102,37] <0,001

Endpunkt Merkmal Subgruppe 3. Datenschnitt 23. April 2020	IA-Test p-Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Lateinamerika		14	0,3 [0,3; 0,9] 11 (78,6)	17	n.e. [n.e.; n.e.] 1 (5,9)	17,42 [2,17; 139,52] <0,001
Nordamerika		19	n.e. [0,5; n.e.] 9 [47,4]	24	n.e. [n.e.; n.e.] 5 (20,8)	2,87 [0,95; 8,72] 0,0504
Andere		18	1,2 [0,3; 29,6] 13 (72,2)	6	n.e. [8,3; n.e.] 1 (16,7)	7,35 [0,91; 59,30] 0,031
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Übelkeit						
Endokrin- resistent vs. - sensitiv	0,033					
Primär resistent		23	16,9 [1,3; n.e.] 8 (34,8)	22	n.e. [0,6; n.e.] 8 (36,4)	0,74 [0,26; 2,16] 0,580
Sekundär resistent		119	5,6 [1,7; 14,7] 65 (54,6)	127	n.e. [n.e.; n.e.] 26 (20,5)	3,37 [2,13; 5,32] <0,001
Sensitiv		20	n.e. [1,5; n.e.] 7 (35,0)	19	n.e. [n.e.; n.e.] 1 (5,3)	7,28 [0,89; 59,50] 0,030
Anzahl Metastasen- Lokalisationen	0,006					
< 3		121	16,9 [5,8; n.e.] 55 (45,5)	112	n.e. [n.e.; n.e.] 29 (25,9)	2,01 [1,28; 3,16] 0,002
≥ 3		48	3,7 [0,3; 27,3] 27 (56,3)	59	n.e. [n.e.; n.e.] 6 (10,2)	8,40 [3,22; 21,90] <0,001
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Appetitabnahme						
Baseline- ECOG-PS	0,043					
0		112	n.e. [36,1; n.e.] 36 (32,1)	113	n.e. [n.e.; n.e.] 4 (3,5)	9,79 [3,48; 27,53] <0,001
1		56	n.e. [4,2; n.e.] 21 (37,5)	57	n.e. [n.e.; n.e.] 9 (15,8)	2,55 [1,16; 5,63] 0,017
Endokrin- resistent vs. - sensitiv	0,041					
Primär resistent		23	n.e. [n.e.; n.e.] 5 (21,7)	22	n.e. [5,0; n.e.] 4 (18,2)	1,04 [0,27; 3,95] 0,970
Sekundär resistent		119	n.e. [36,1; n.e.] 43 (36,1)	127	n.e. [n.e.; n.e.] 7 (5,5)	7,59 [3,40; 16,94] <0,001

Endpunkt Merkmal Subgruppe 3. Datenschnitt 23. April 2020	IA-Test p-Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Sensitiv		20	n.e. [6,8; n.e.] 5 (25,0)	19	n.e. [n.e.; n.e.] 2 (10,5)	2,28 [0,44; 11,82] 0,313
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Exanthem/Hautausschlag						
Vorherige Therapie mit CDK4/6- Inhibitor	0,036					
Nein		160	n.e. [9,5; n.e.] 65 (40,6)	160	n.e. [n.e.; n.e.] 9 (5,6)	8,83 [4,40; 17,75] <0,001
Ja		9	n.e. [0,4; n.e.] 4 (44,4)	11	n.e. [0,5; n.e.] 3 (27,3)	1,38 [0,31; 6,22] 0,672
Viszerale Erkrankung	0,024					
Nein		76	n.e. [n.e.; n.e.] 25 (32,9)	72	n.e. [n.e.; n.e.] 8 (11,1)	3,44 [1,55; 7,64] 0,001
Ja		93	9,5 [1,9; n.e.] 44 (47,3)	99	n.e. [n.e.; n.e.] 4 (4,0)	15,07 [5,39; 42,14] <0,001
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe						
Alter	0,025					
< 65 Jahre		95	6,5 [2,6; 10,1] 52 (54,7)	88	n.e. [23,3; n.e.] 14 (15,9)	4,18 [2,31; 7,58] <0,001
≥ 65 Jahre		74	2,8 [1,3; 14,5] 45 (60,8)	83	n.e. [n.e.; n.e.] 6 (7,2)	12,44 [5,28; 29,29] <0,001
Viszerale Erkrankung	0,010					
Nein		76	3,8 [2,0; 10,1] 45 (59,2)	72	n.e. [23,4; n.e.] 15 (20,8)	3,95 [2,19; 7,12] <0,001
Ja		93	7,7 [1,9; 14,5] 52 (55,9)	99	n.e. [n.e.; n.e.] 5 (5,1)	16,70 [6,59; 42,29] <0,001
Lungen- und/ oder Leber- metastasen	0,029					
Nein		85	2,7 [1,7; 6,5] 54 (63,5)	86	n.e. [24,9; n.e.] 17 (19,8)	4,59 [2,65; 7,96] <0,001
Ja		84	8,5 [4,4; 21,9] 43 (51,2)	85	n.e. [n.e.; n.e.] 3 (3,5)	19,23 [5,95; 62,16] <0,001

Endpunkt Merkmal Subgruppe 3. Datenschnitt 23. April 2020	IA-Test p-Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Leber- metastasen	0,022					
Nein		120	7,1 [2,7; 15,7] 66 (55,0)	118	n.e. [24,9; n.e.] 19 (16,1)	4,75 [2,84; 7,94] <0,001
Ja		49	4,1 [1,3; 7,7] 31 (63,3)	53	n.e. [n.e.; n.e.] 1 (1,9)	46,52 [6,33; 342,01] <0,001
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Aspartat-Aminotransferase erhöht						
Baseline- ECOG-PS	0,013					
0		112	n.e. [32,2; n.e.] 18 (16,1)	113	n.e. [n.e.; n.e.] 4 (3,5)	4,76 [1,61; 14,11] 0,002
1		56	n.e. [27,7; n.e.] 1 (1,8)	57	n.e. [n.e.; n.e.] 4 (7,0)	0,00 [0,00; n.e.] 0,047
Viszerale Erkrankung	0,036					
Nein		76	n.e. [32,2; n.e.] 12 (15,8)	72	n.e. [n.e.; n.e.] 1 (1,4)	11,09 [1,44; 85,15] 0,005
Ja		93	n.e. [n.e.; n.e.] 7 (7,5)	99	n.e. [n.e.; n.e.] 7 (7,1)	0,94 [0,33; 2,73] 0,916
Lungen- und/ oder Leber- metastasen	0,036					
Nein		85	n.e. [32,2; n.e.] 13 (15,3)	86	n.e. [n.e.; n.e.] 2 (2,3)	6,14 [1,38; 27,23] 0,006
Ja		84	n.e. [n.e.; n.e.] 6 (7,1)	85	n.e. [n.e.; n.e.] 6 (7,1)	0,91 [0,29; 2,85] 0,870
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Progesteron- Rezeptorstatus	0,031					
Positive		120	n.e. [n.e.; n.e.] 20 (16,7)	131	n.e. [n.e.; n.e.] 1 (0,8)	23,18 [3,11; 172,77] <0,001
Negativ		46	n.e. [n.e.; n.e.] 3 (6,5)	38	n.e. [n.e.; n.e.] 2 (5,3)	1,31 [0,22; 7,82] 0,770
Östrogen- und Progesteron- Rezeptorstatus	0,033					
Beide positiv		118	n.e. [n.e.; n.e.] 19 (16,1)	131	n.e. [n.e.; n.e.] 1 (0,8)	22,30 [2,98; 166,65] <0,001

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

Endpunkt Merkmal Subgruppe 3. Datenschnitt 23. April 2020	IA-Test p-Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Positiv/negativ		46	n.e. [n.e.; n.e.] 3 (6,5)	38	n.e. [n.e.; n.e.] 2 (5,3)	1,31 [0,22; 7,82] 0,770
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Hyperglykämie						
Region	0,046					
Europa		86	1,4 [0,6; 4,6] 56 (65,1)	86	n.e. [n.e.; n.e.] 8 (9,3)	10,33 [4,90; 21,78] <0,001
Asien		32	0,4 [0,3; 1,0] 26 (81,3)	38	n.e. [n.e.; n.e.] 2 (5,3)	27,43 [6,43; 117,09] <0,001
Lateinamerika		14	0,3 [0,3; 0,9] 11 (78,6)	17	n.e. [n.e.; n.e.] 1 (5,9)	17,42 [2,17; 139,52] <0,001
Nordamerika		19	n.e. [0,5; n.e.] 9 (47,4)	24	n.e. [n.e.; n.e.] 5 (20,8)	2,87 [0,95; 8,72] 0,0504
Andere		18	1,2 [0,3; 6,5] 14 (77,8)	6	n.e. [8,3; n.e.] 1 (16,7)	n.i. 0,005
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Gastrointestinale Toxizität						
Alter	0,036					
< 75		149	1,0 [0,4; 1,6] 112 (75,2)	145	n.e. [17,8; n.e.] 48 [33,1]	3,44 [2,44; 4,85] <0,001
≥ 75		20	0,3 [0,1; 3,8] 17 (85,0)	26	n.e. [n.e.; n.e.] 4 (15,4)	9,94 [3,25; 30,40] <0,001
Endokrin- resistent vs. - sensitiv	0,012					
Primär resistent		23	0,5 [0,2; n.e.] 15 (65,2)	22	1,8 [0,4; n.e.] 12 (54,5)	1,17 [0,53; 2,59] 0,708
Sekundär resistent		119	0,5 [0,3; 1,3] 94 (79,0)	127	n.e. [17,8; n.e.] 38 (29,9)	4,20 [2,86; 6,16] <0,001
Sensitiv		20	2,0 [0,4; 8,5] 15 (75,0)	19	n.e. [n.e.; n.e.] 2 (10,5)	22,62 [2,94; 174,16] <0,001
Anzahl Metastasen- Lokalisationen	0,032					
< 3		121	1,3 [0,5; 1,8] 92 (76,0)	112	n.e. [13,5; n.e.] 40 [35,7]	3,12 [2,14; 4,55] <0,001
≥ 3		48	0,3 [0,2; 1,2]	59	n.e. [17,8; n.e.]	6,98 [3,53; 13,82]

Endpunkt Merkmal Subgruppe	IA-Test p-Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
3. Datenschnitt 23. April 2020			37 (77,1)		12 (20,3)	<0,001

* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable

† HR und das dazugehörige 95 %-KI für Alpelisib versus Placebo basierend auf Wald-Test zum Cox-Regressionsmodell; p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test. Cox-Regression und Logrank-Test jeweils stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).

‡ Die mediane Zeit bis zum Ereignis und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt

Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; KI, Konfidenzintervall; n.e.; nicht erreicht

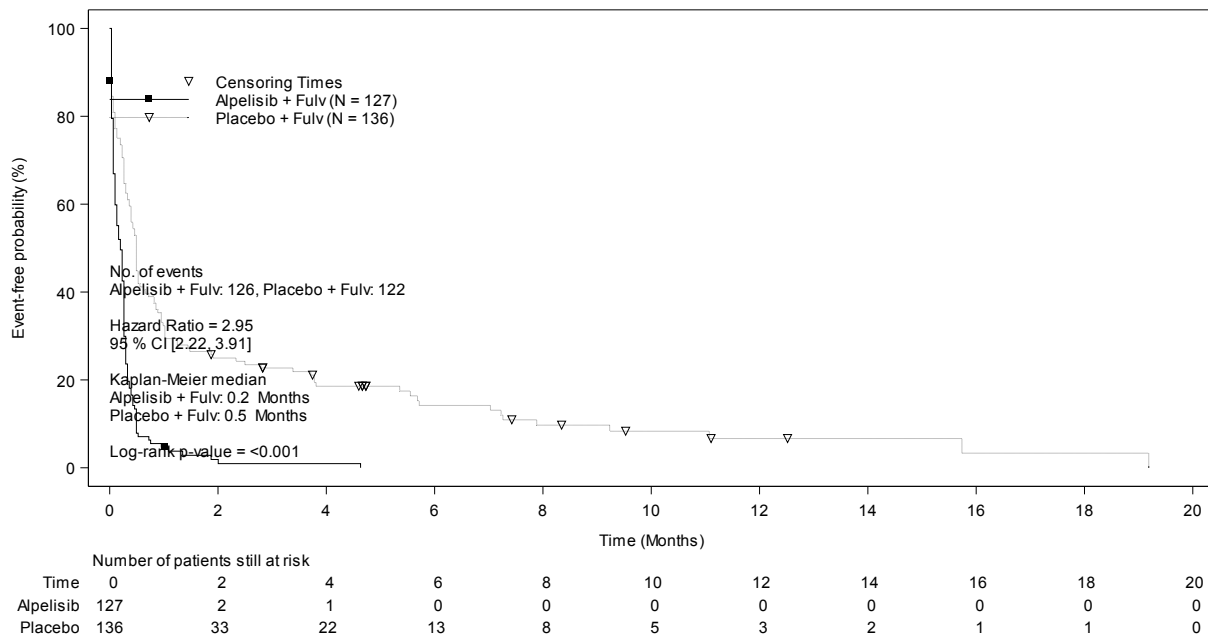


Abbildung 4-449: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Art der Metastasen nur Knochen: nein“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

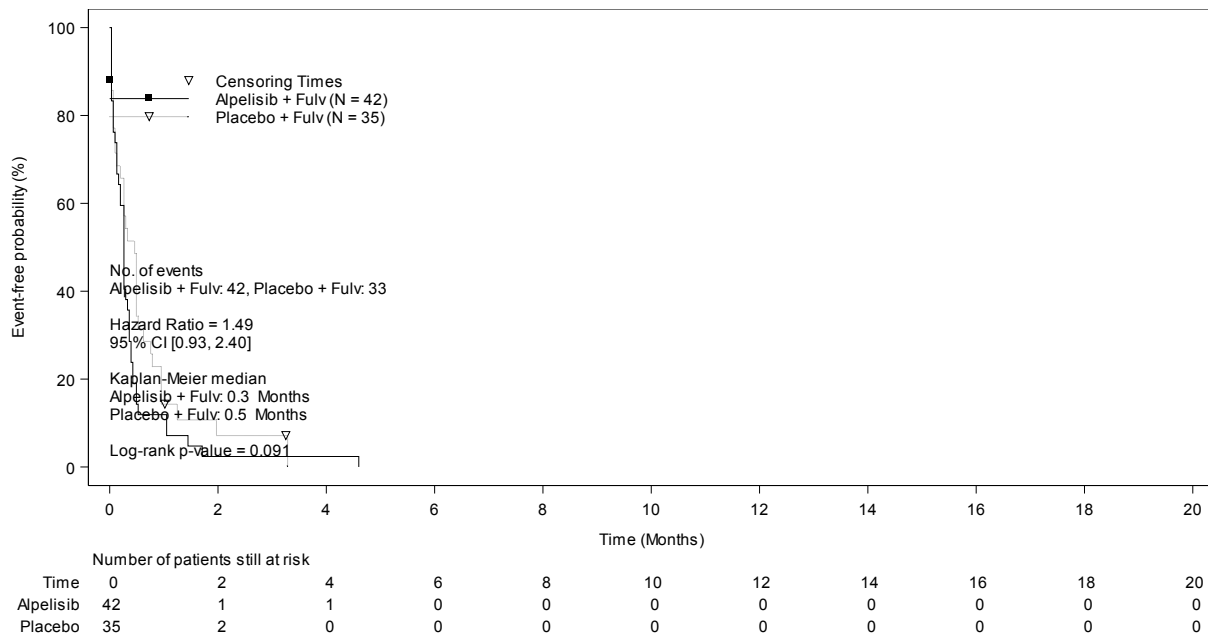


Abbildung 4-450: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Art der Metastasen nur Knochen: ja“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

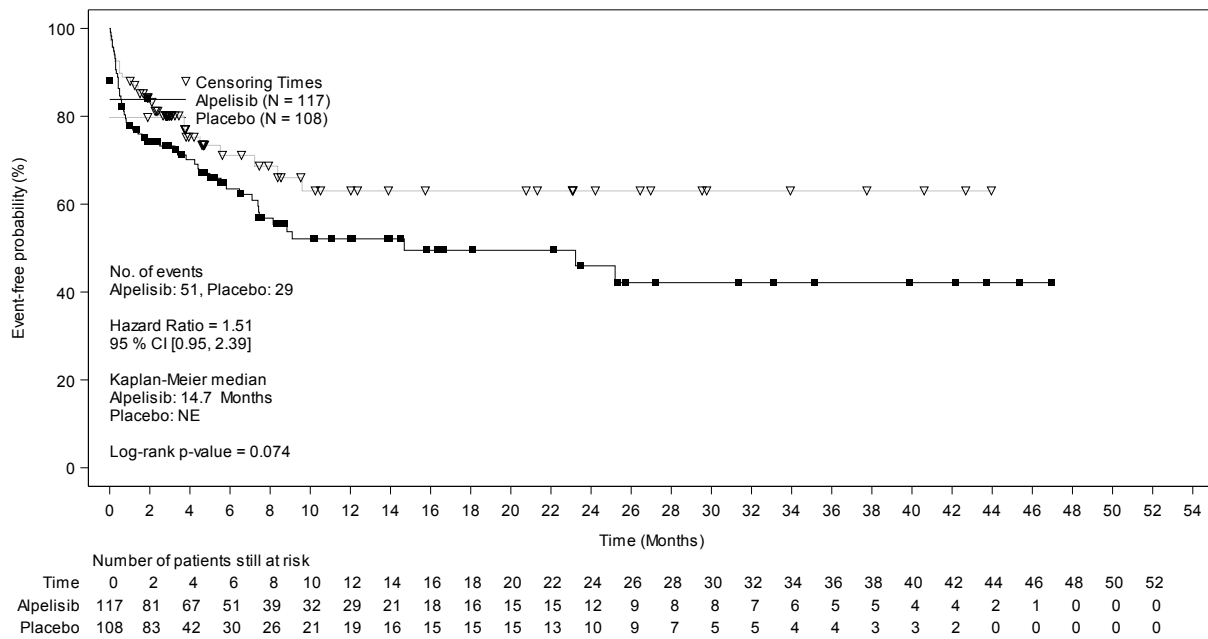


Abbildung 4-451: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Ethnie: Weiß“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

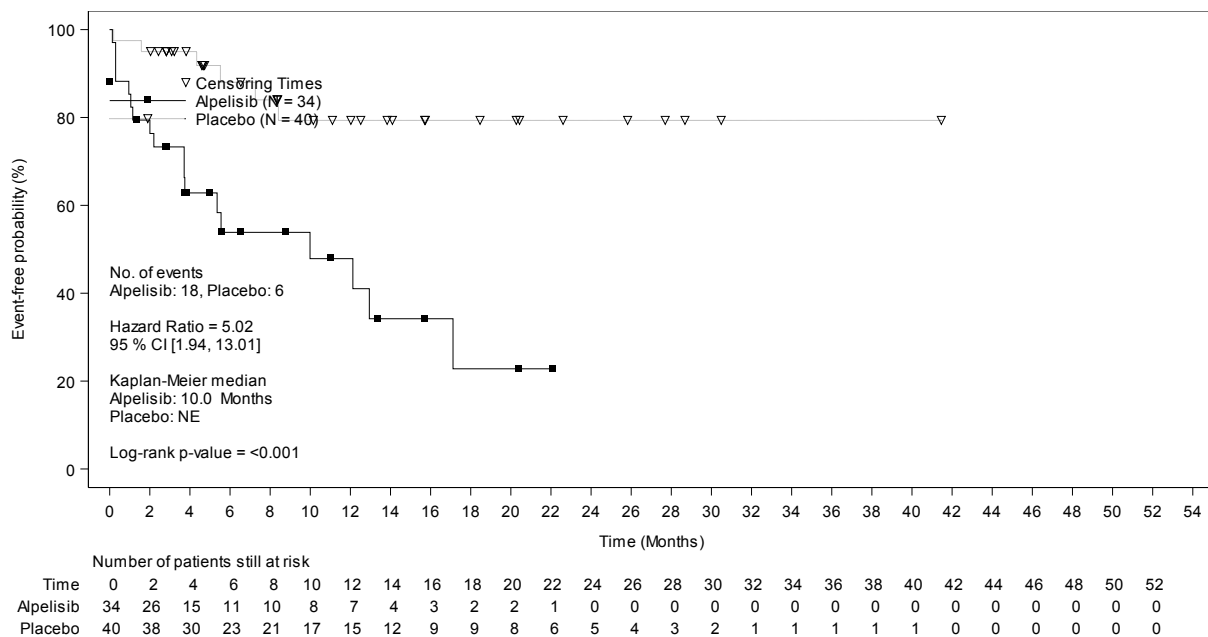


Abbildung 4-452: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Ethnie: Asiatisch“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

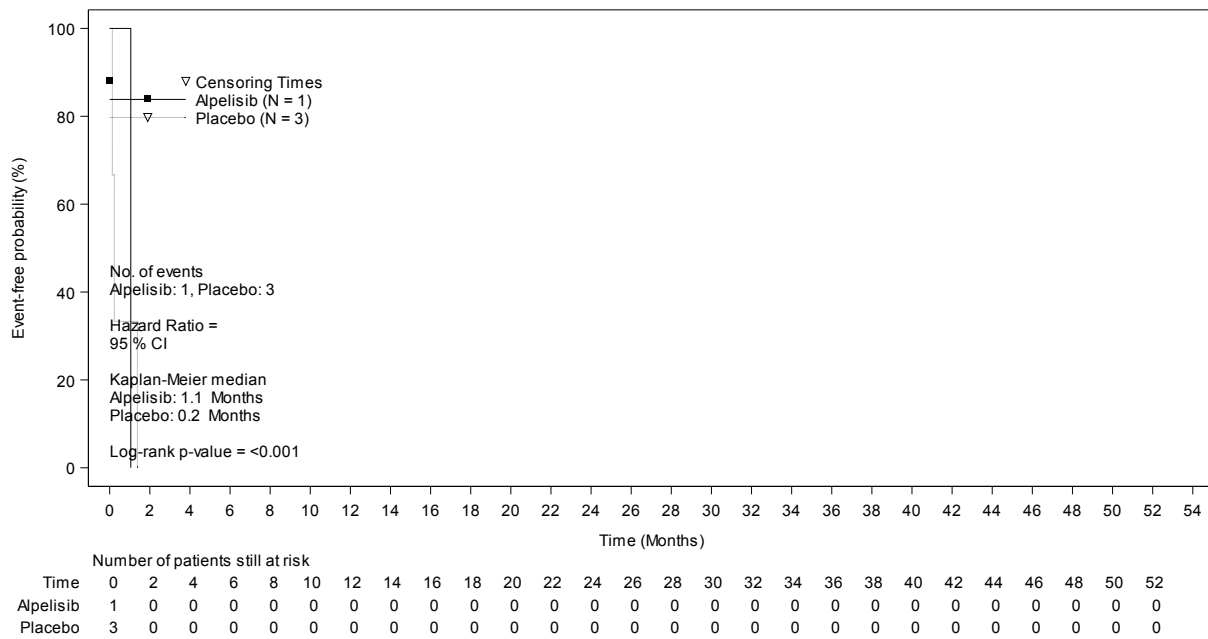


Abbildung 4-453: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Ethnie: Schwarz/afroamerikanisch“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

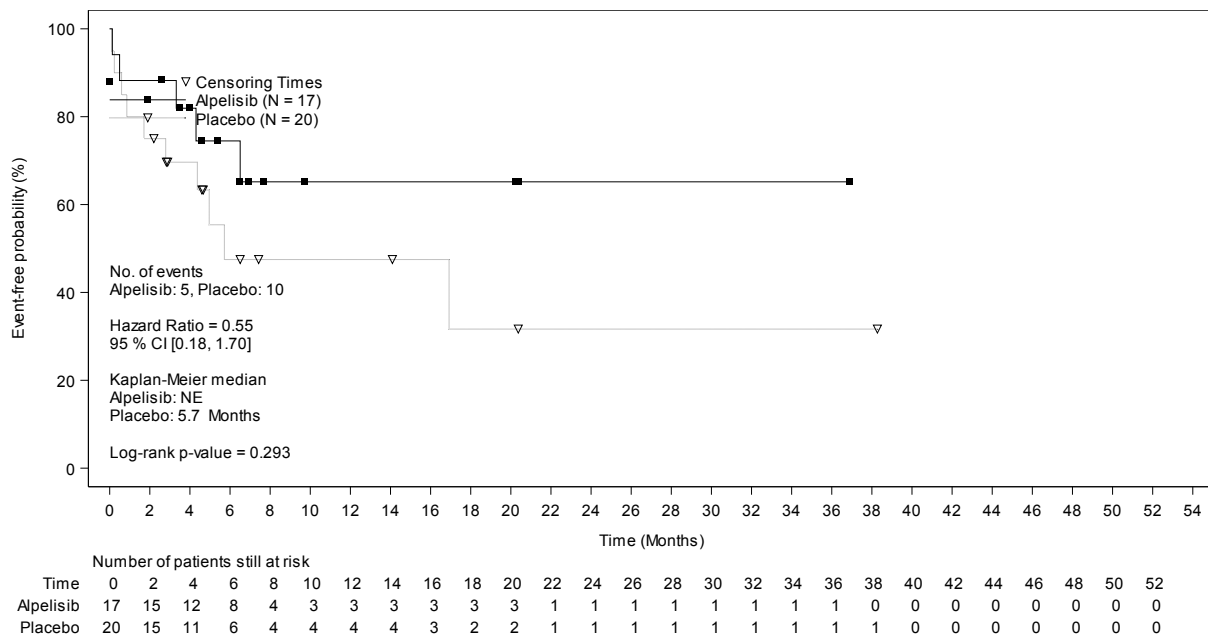


Abbildung 4-454: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Ethnie: Andere“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

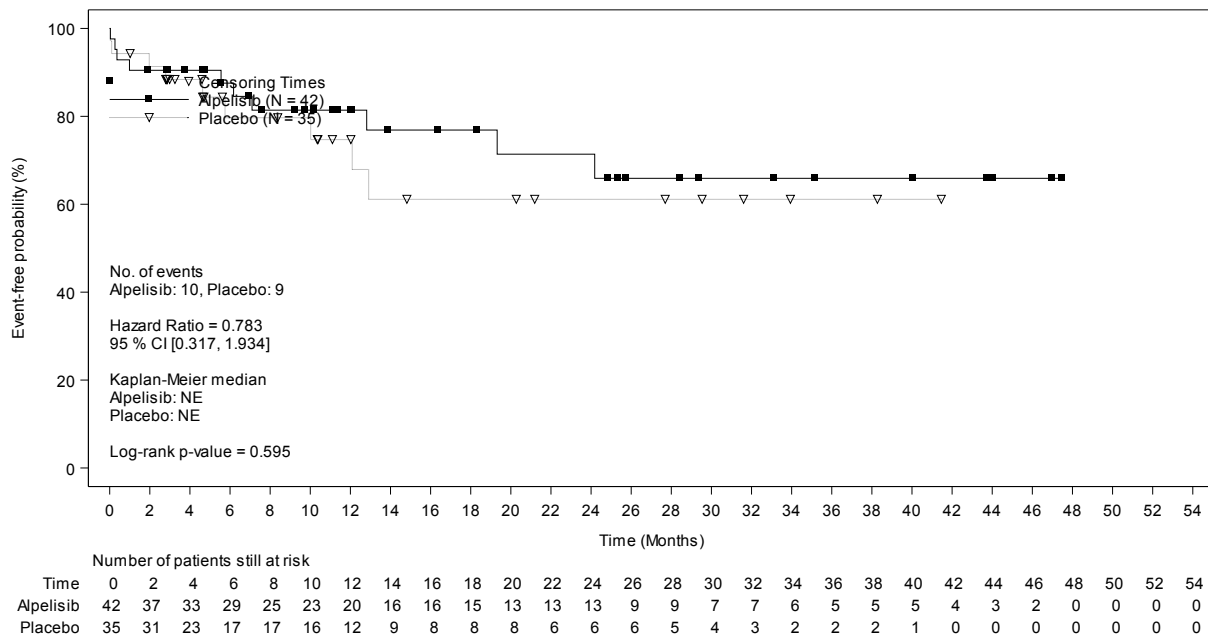


Abbildung 4-455: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Psychiatrische Störungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Nur Knochenmetastasen: ja“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

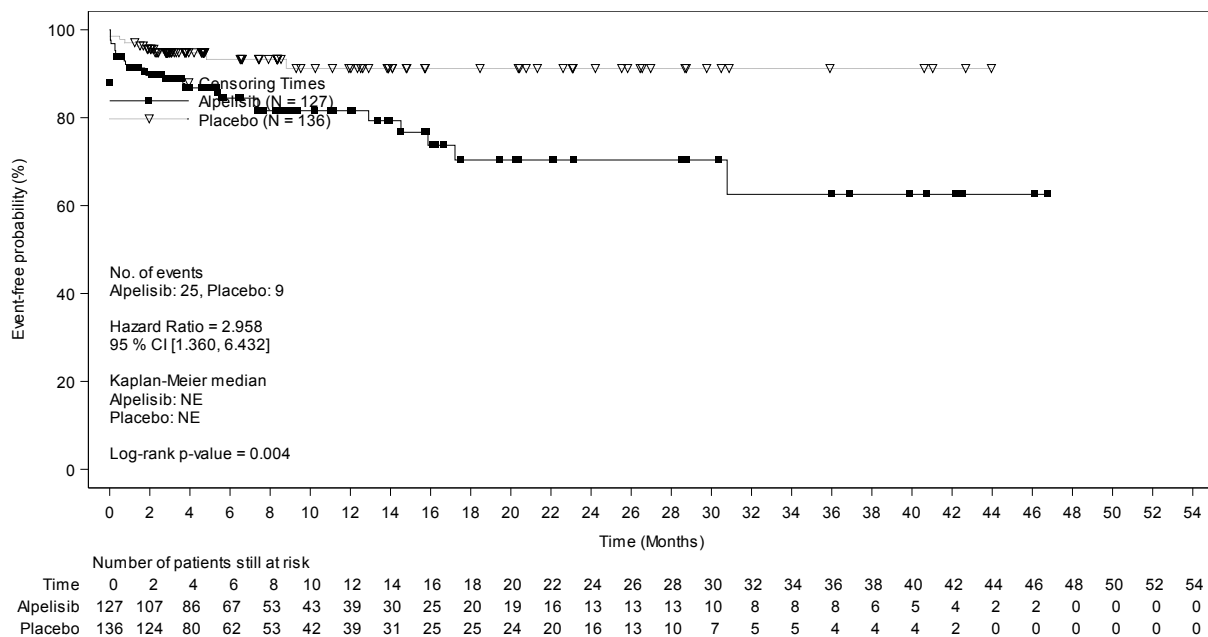


Abbildung 4-456: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Psychiatrische Störungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Nur Knochenmetastasen: nein“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

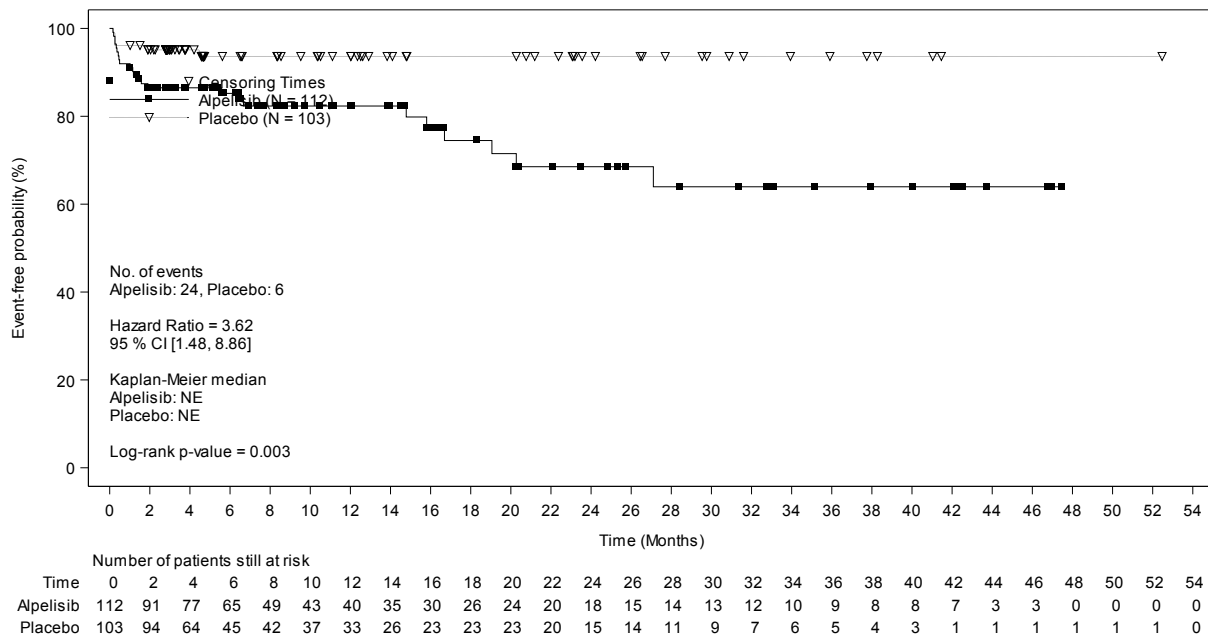


Abbildung 4-457: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Augenerkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Lungenmetastasen: nein“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

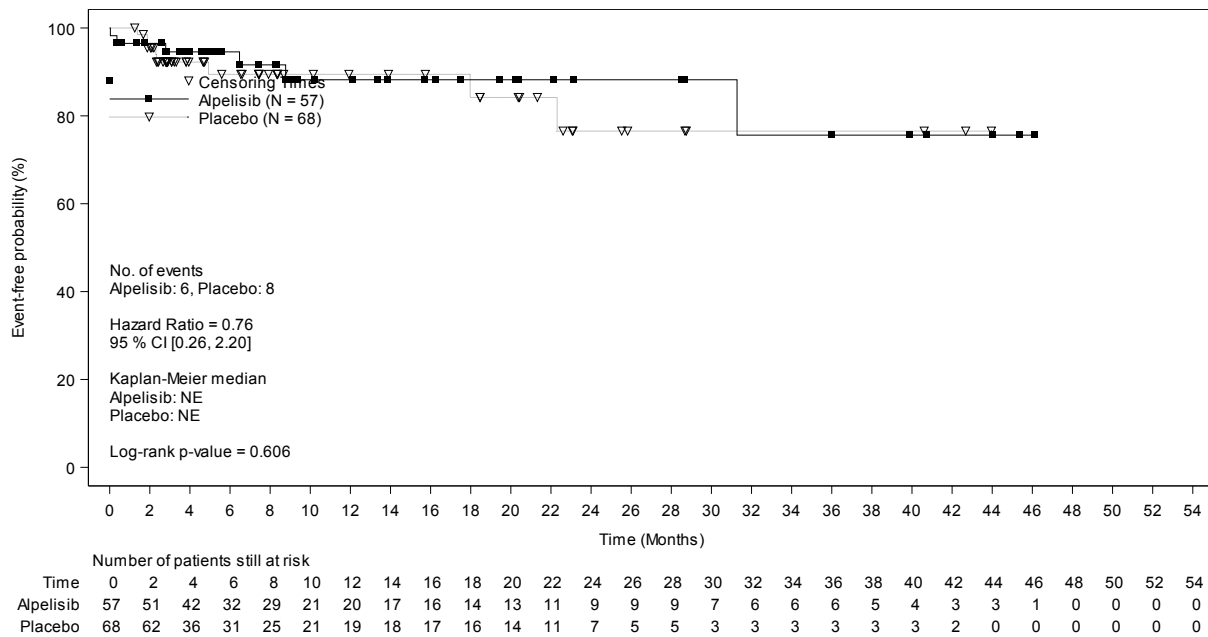


Abbildung 4-458: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Augenerkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Lungenmetastasen: ja“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

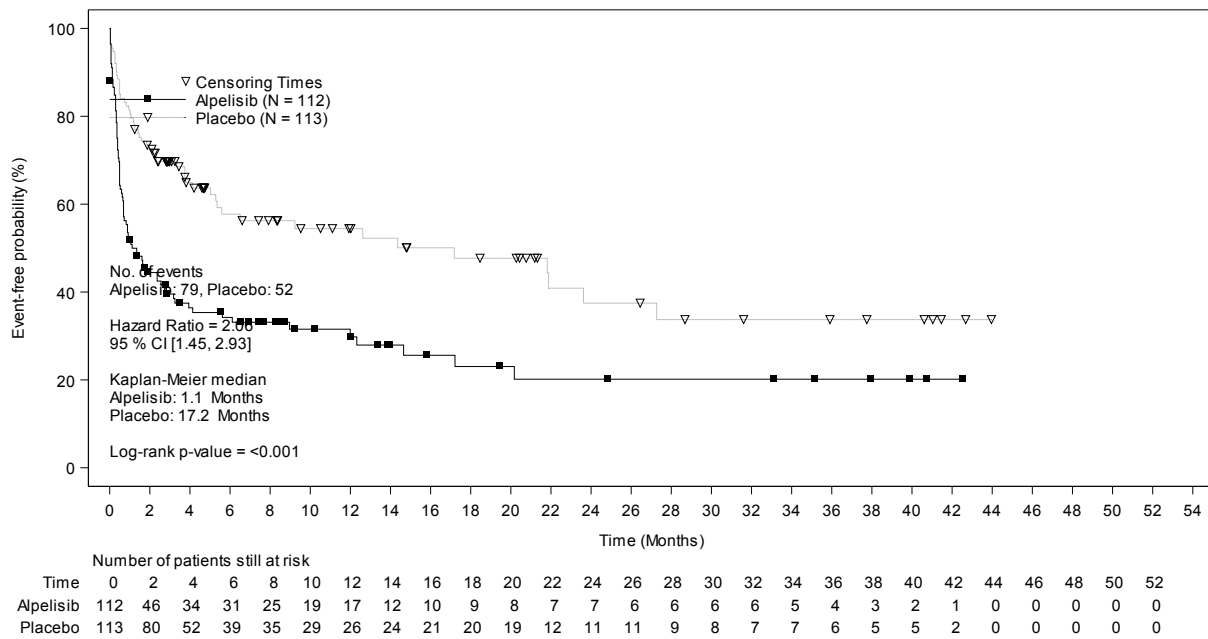


Abbildung 4-459: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Baseline-ECOG-PS = 0“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

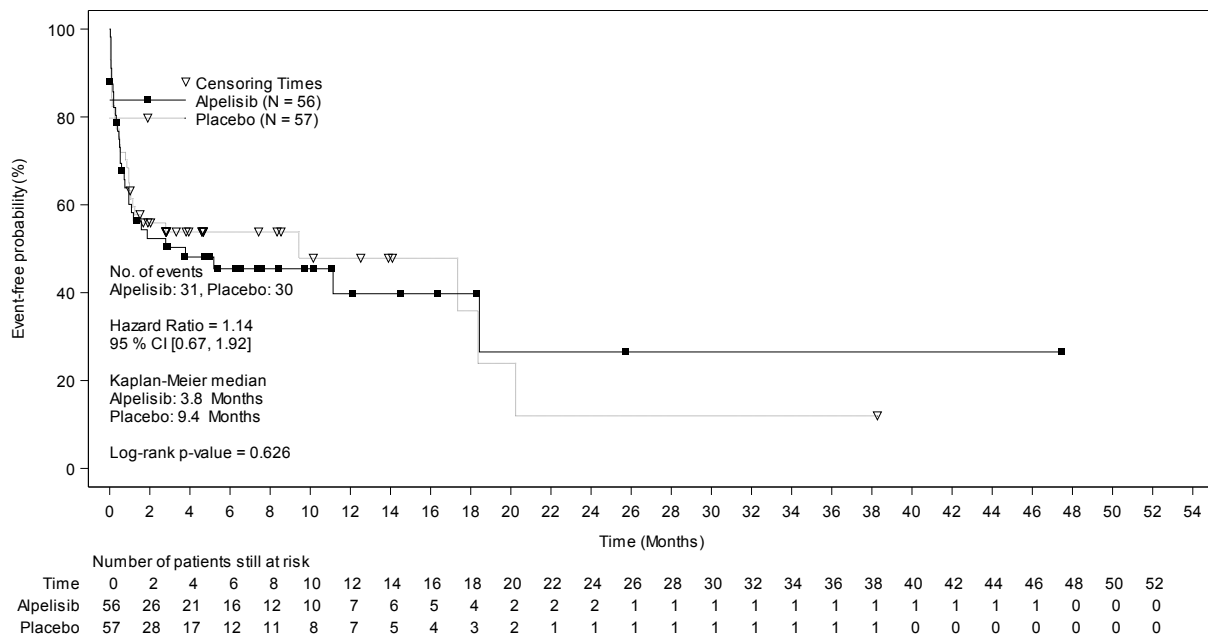


Abbildung 4-460: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Baseline-ECOG-PS = 1“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

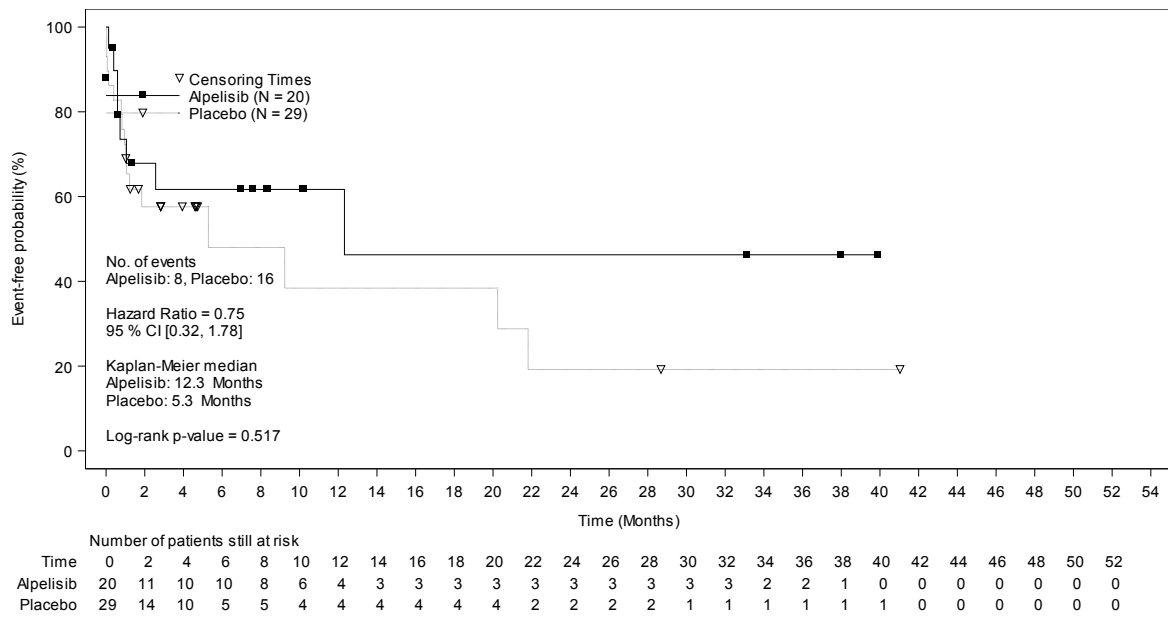


Abbildung 4-461: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „PIK3CA-Mutation: E542K“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

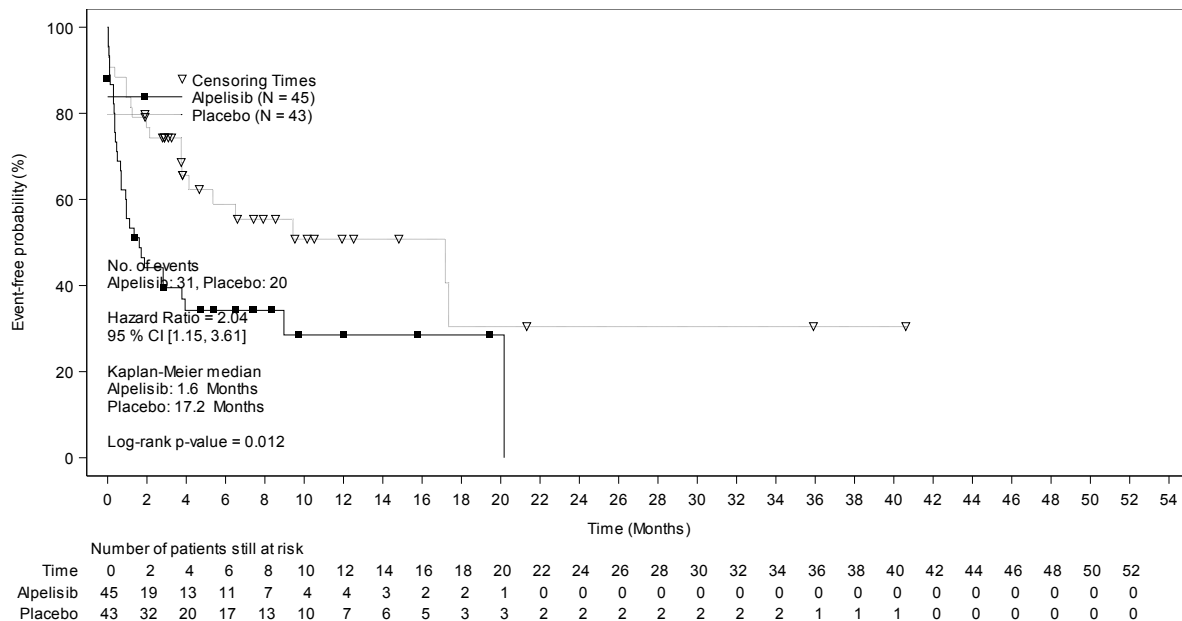


Abbildung 4-462: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „PIK3CA-Mutation: E545X“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

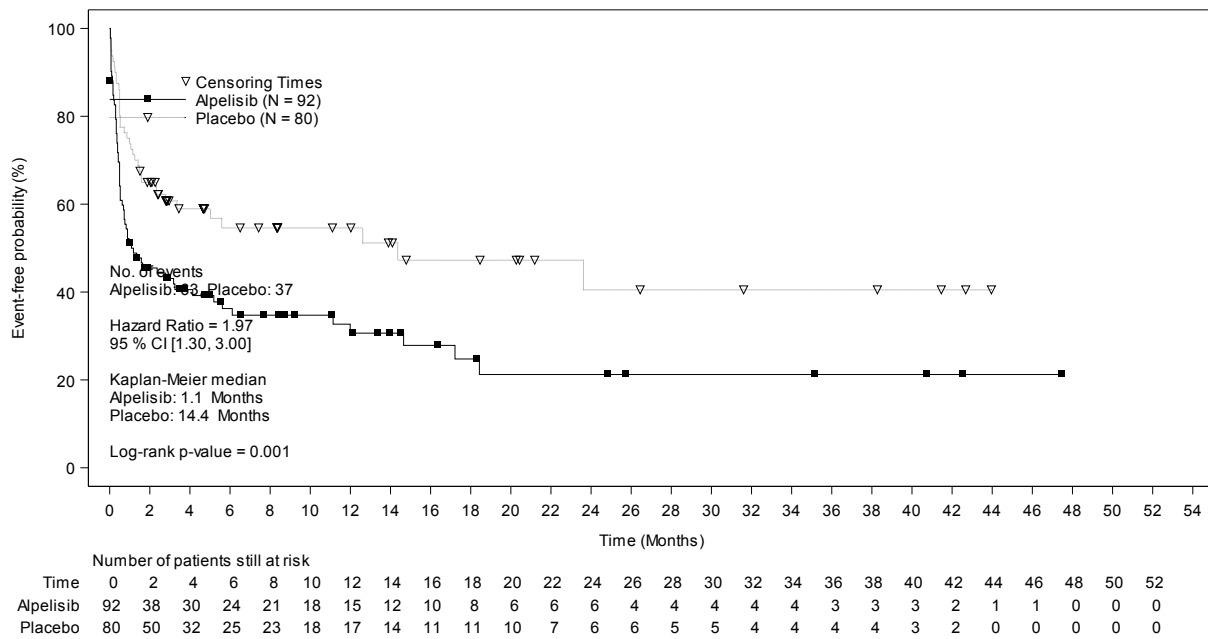


Abbildung 4-463: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „PIK3CA-Mutation: H1047X“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

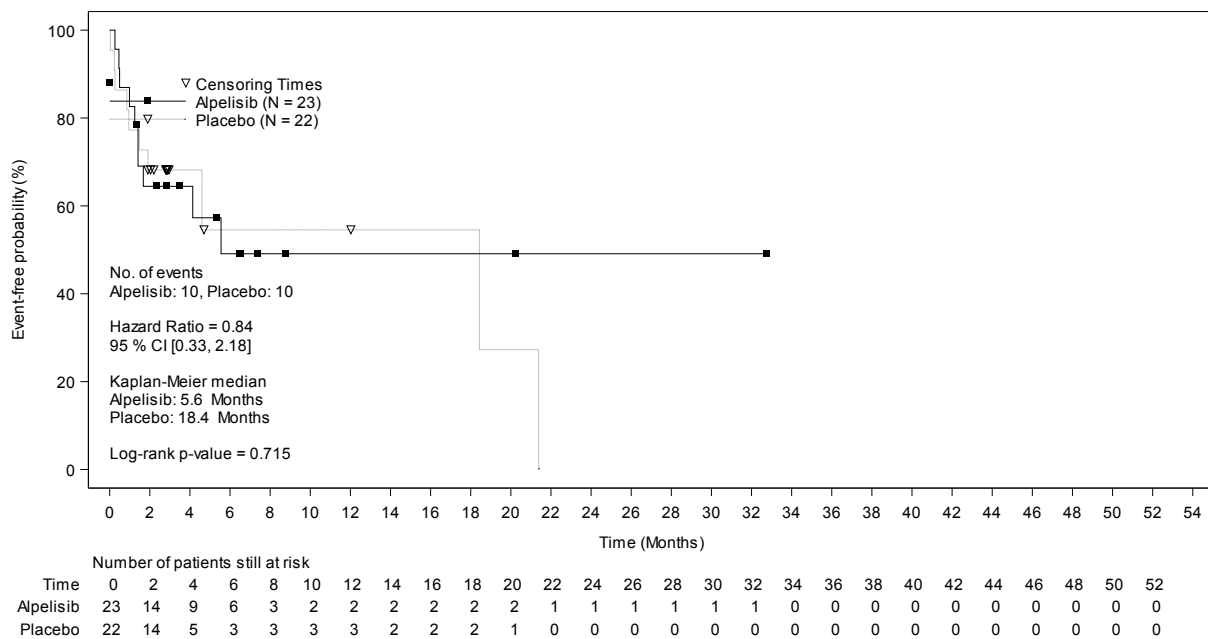


Abbildung 4-464: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Untersuchungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Endokriner Status: Primär resistent“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

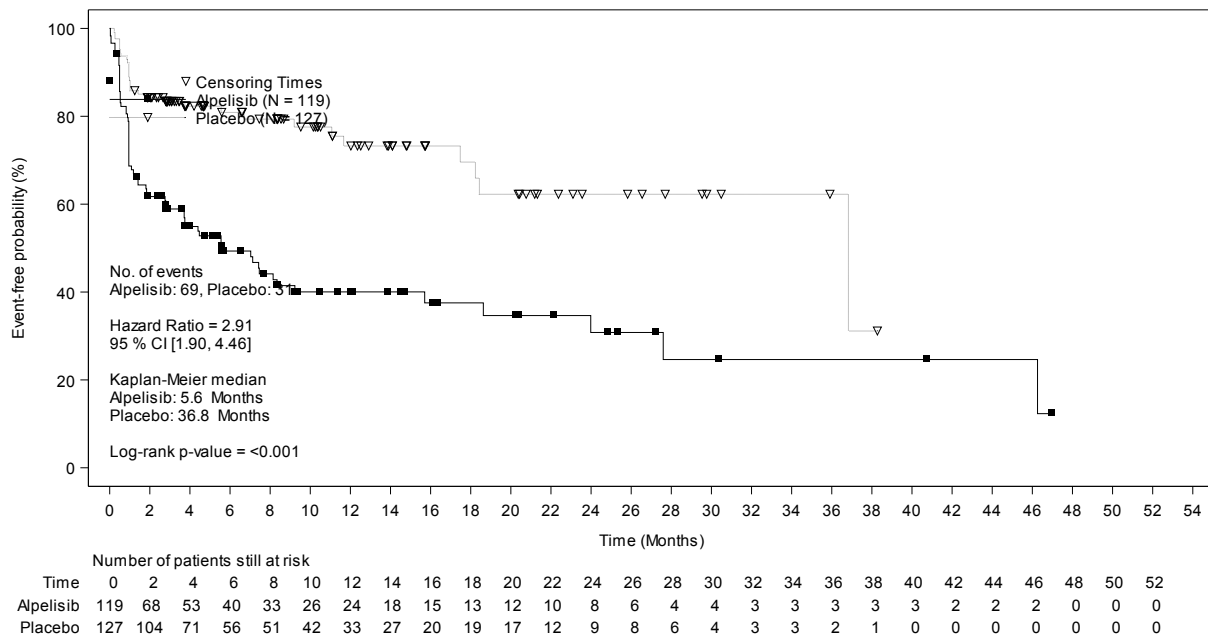


Abbildung 4-465: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Untersuchungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Endokriner Status: Sekundär resistent“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

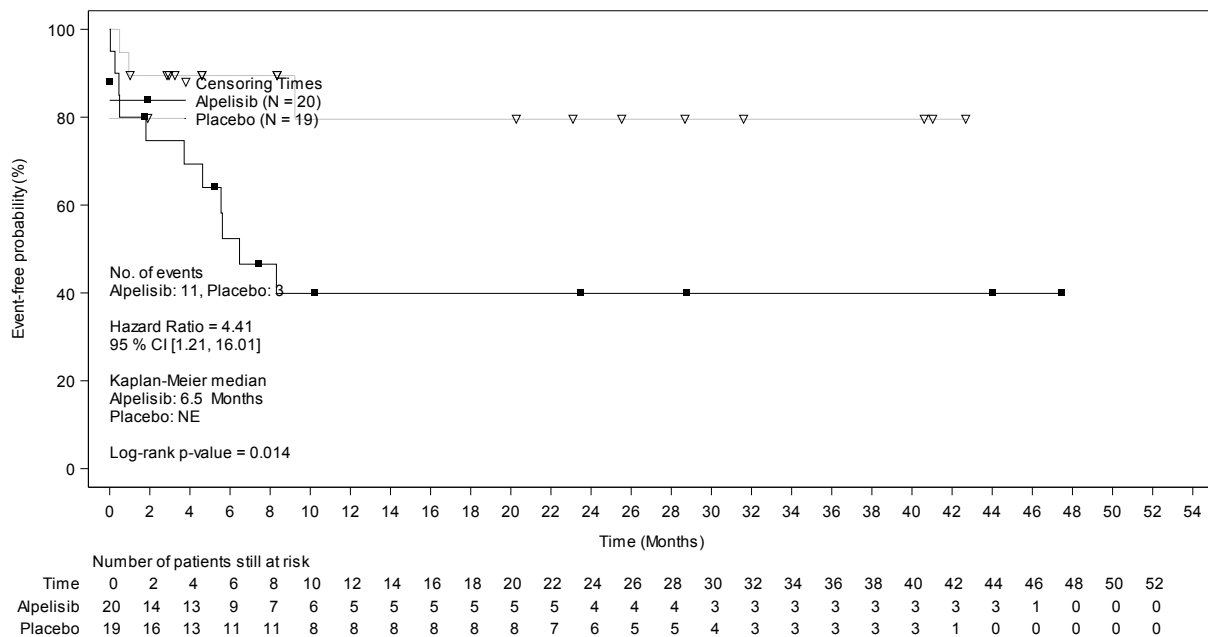


Abbildung 4-466: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Untersuchungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Endokriner Status: Sensitiv“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

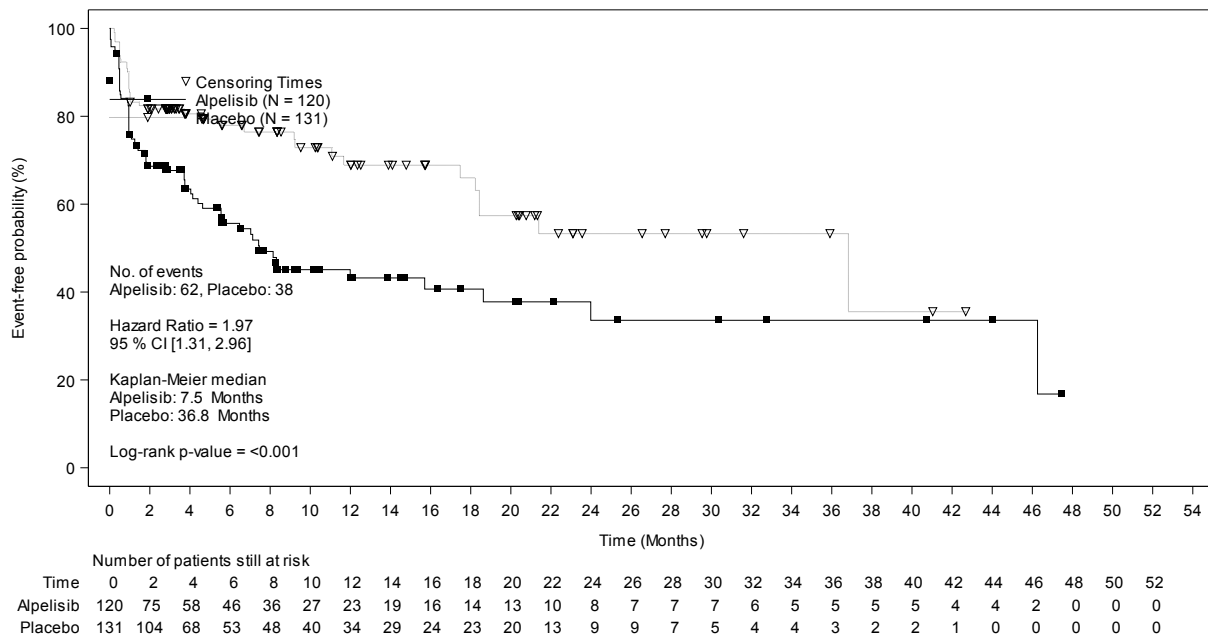


Abbildung 4-467: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Untersuchungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Progesteronrezeptor-Status: positiv“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

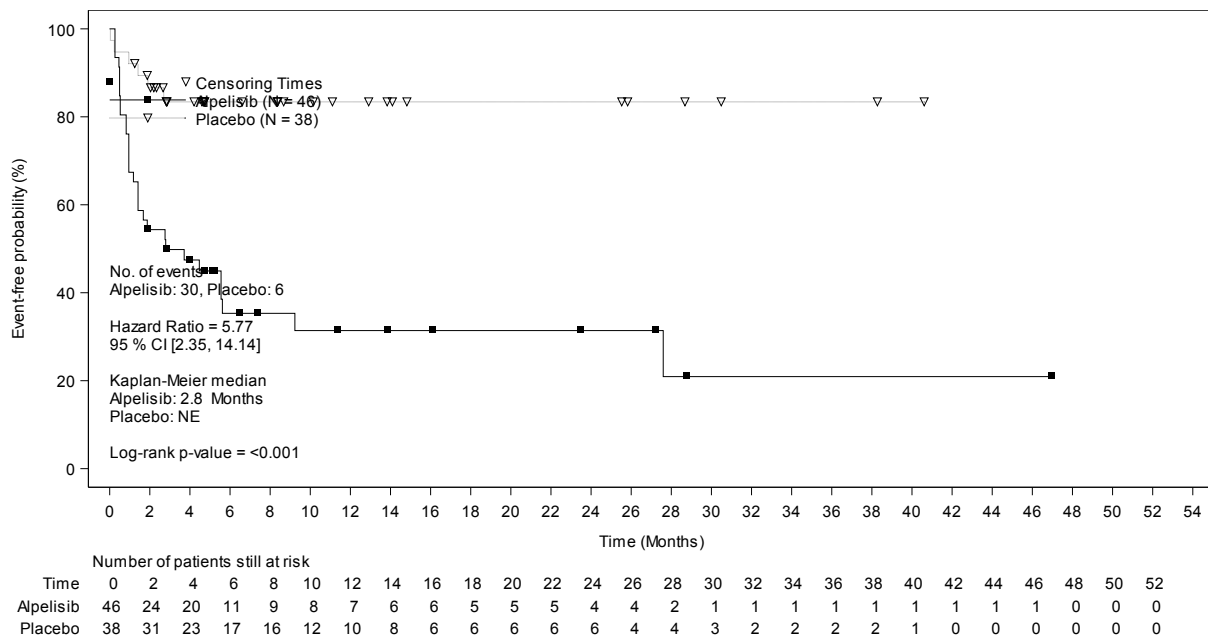


Abbildung 4-468: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Untersuchungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Progesteronrezeptor-Status: negativ“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

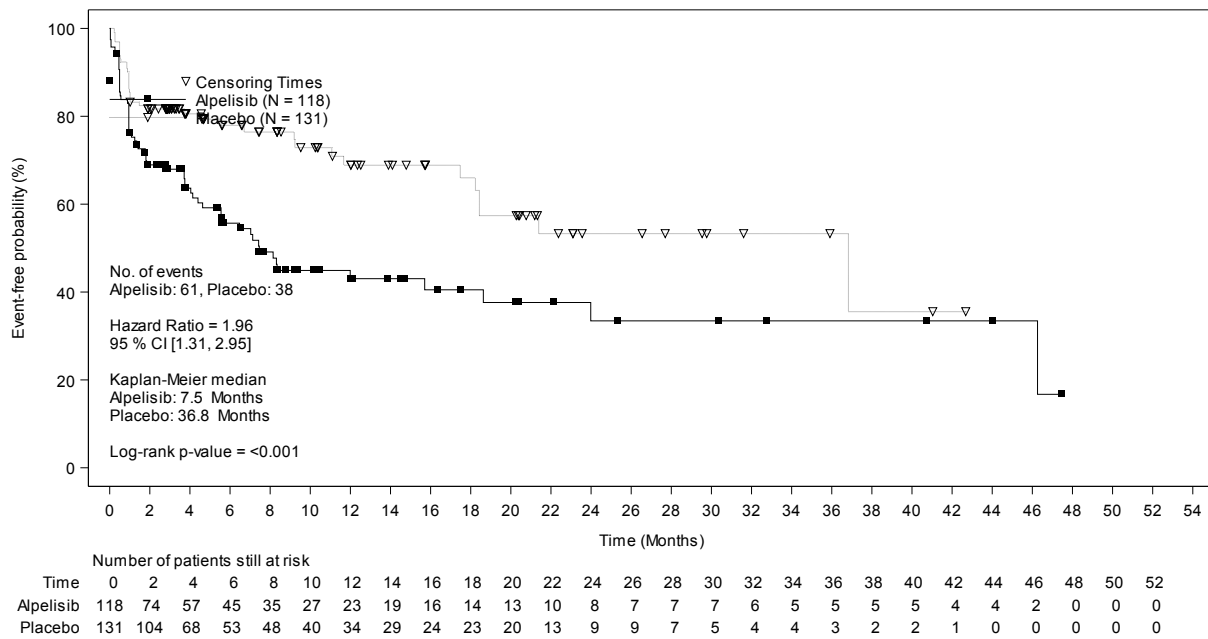


Abbildung 4-469: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Untersuchungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Östrogen- und Progesteronrezeptor-Status: beide positiv“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

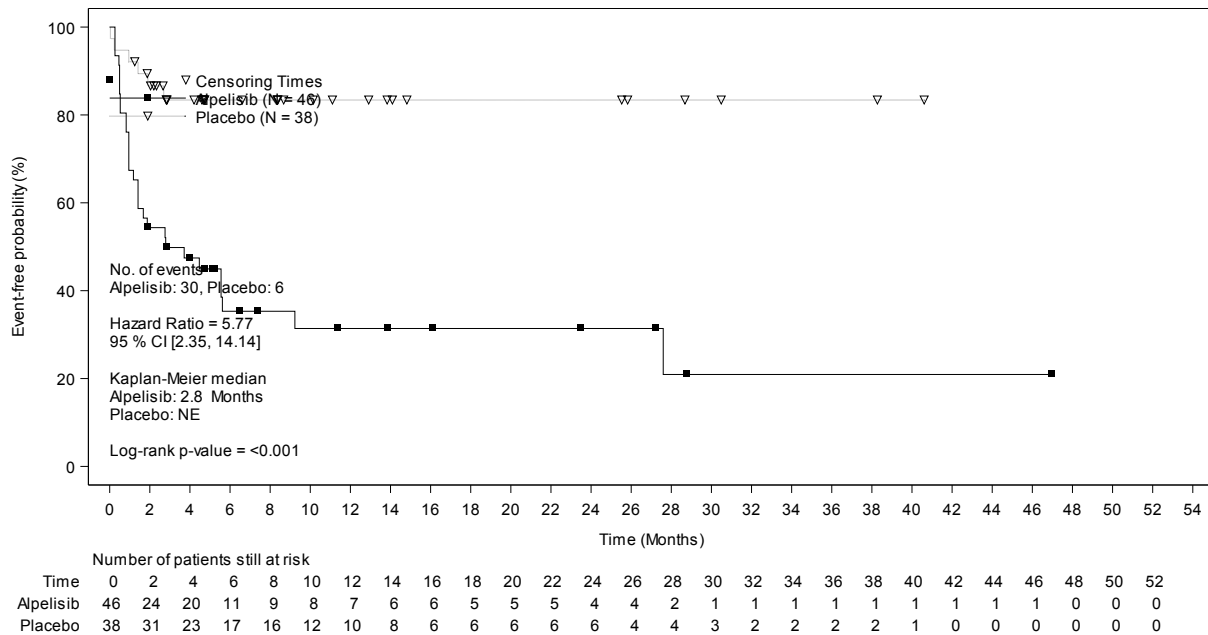


Abbildung 4-470: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Untersuchungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Östrogen- und Progesteronrezeptor-Status: positiv/negativ oder negativ/positiv“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

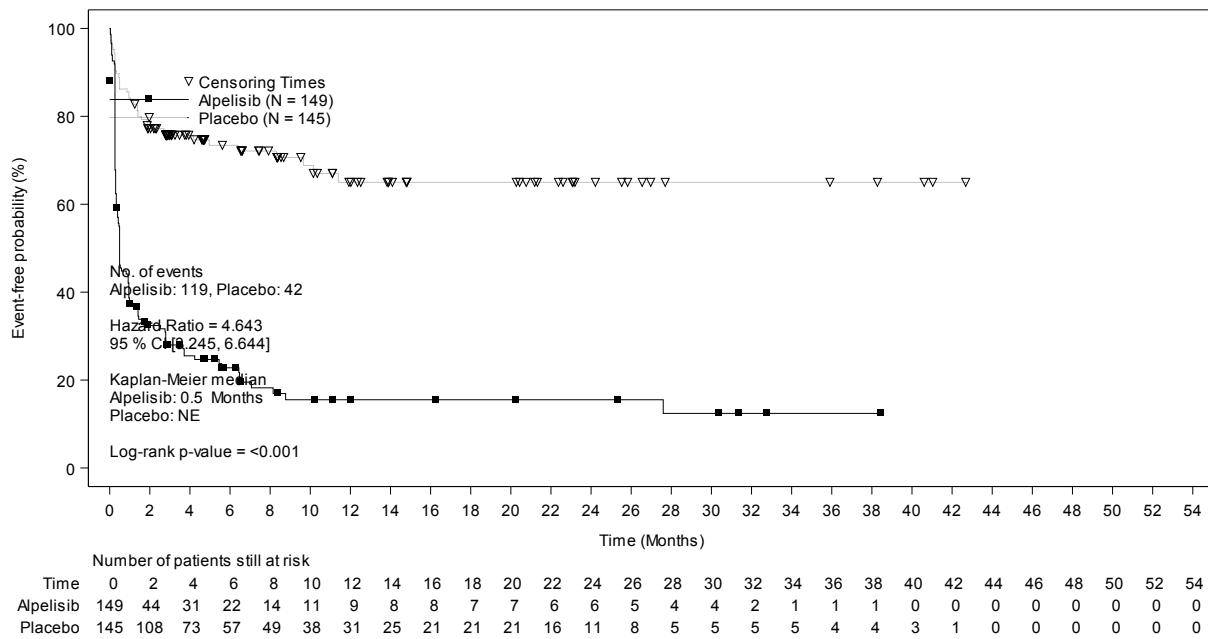


Abbildung 4-471: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Alter < 75 Jahre“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

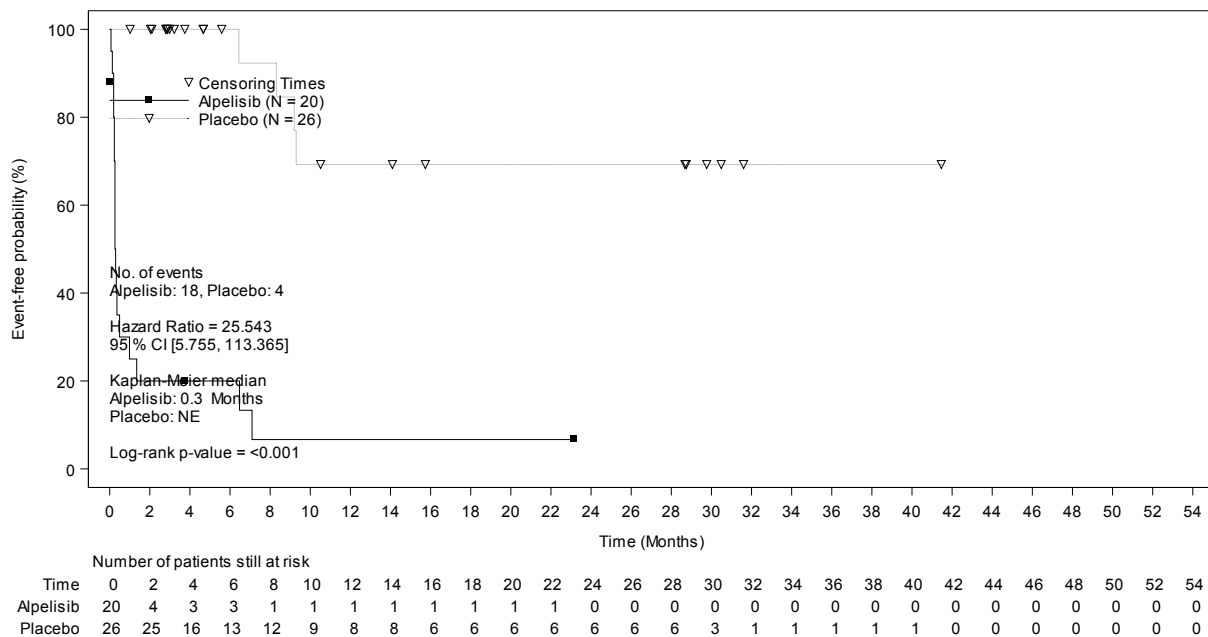


Abbildung 4-472: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Alter ≥ 75 Jahre“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

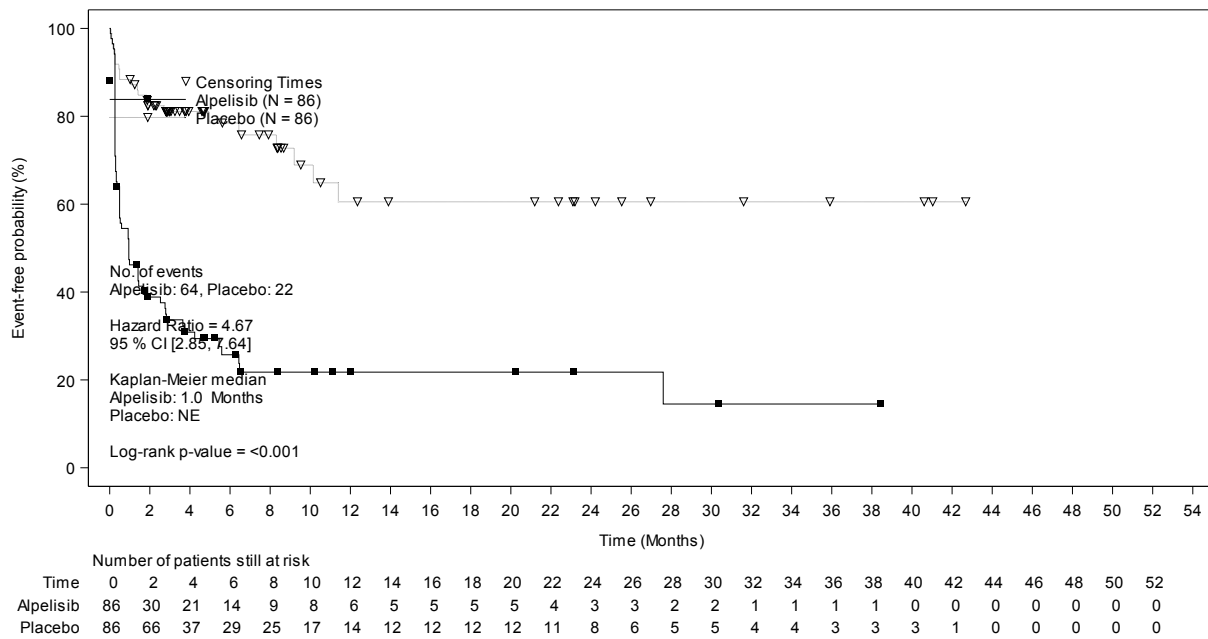


Abbildung 4-473: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Europa“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

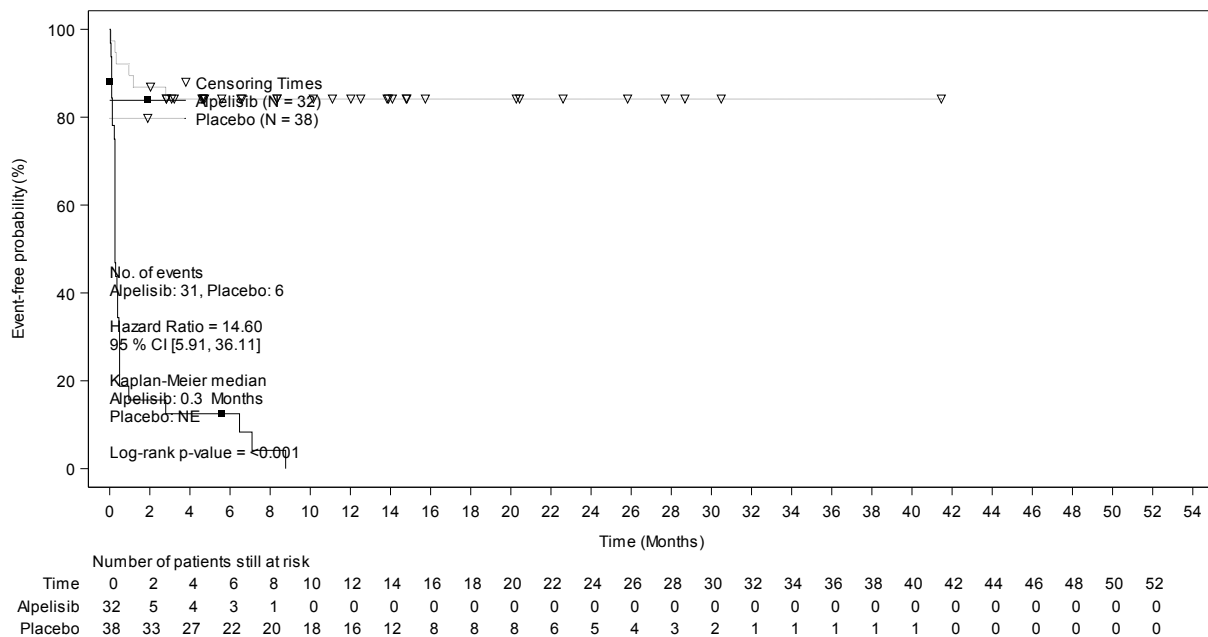


Abbildung 4-474: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Asien“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

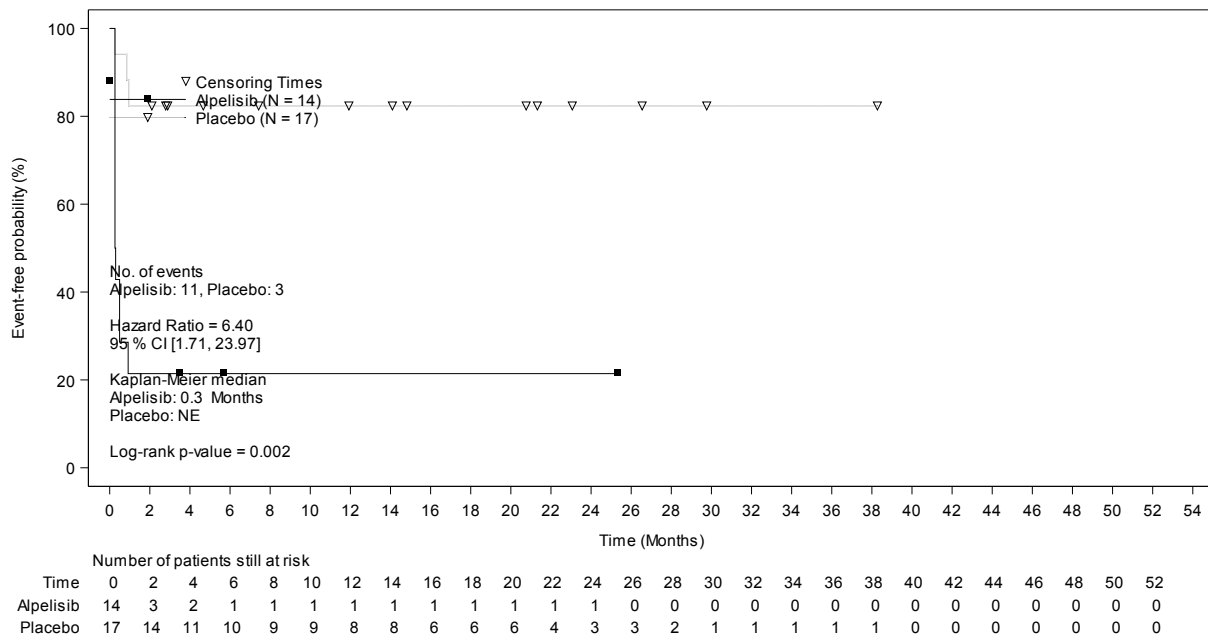


Abbildung 4-475: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Lateinamerika“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

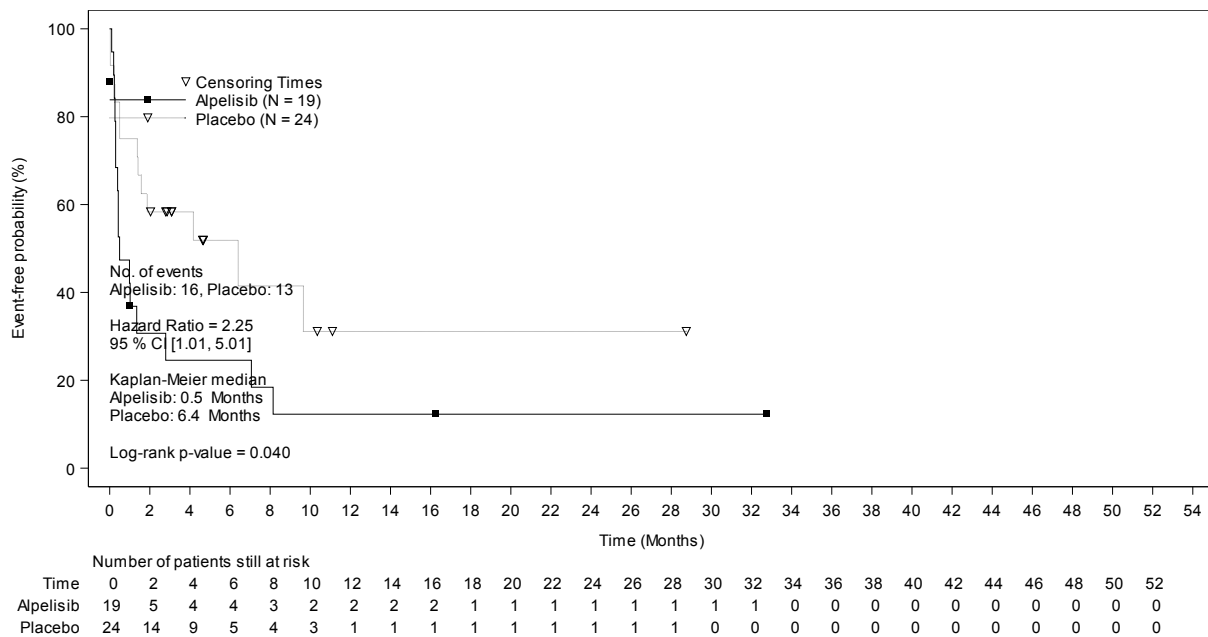


Abbildung 4-476: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Nordamerika“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

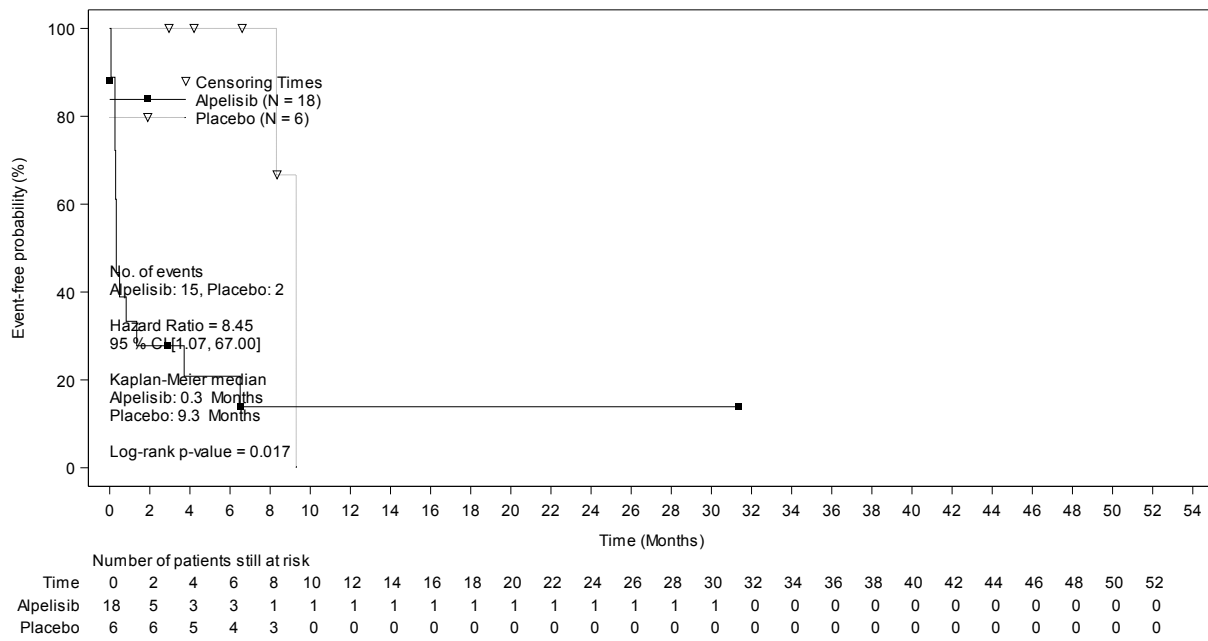


Abbildung 4-477: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Andere“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

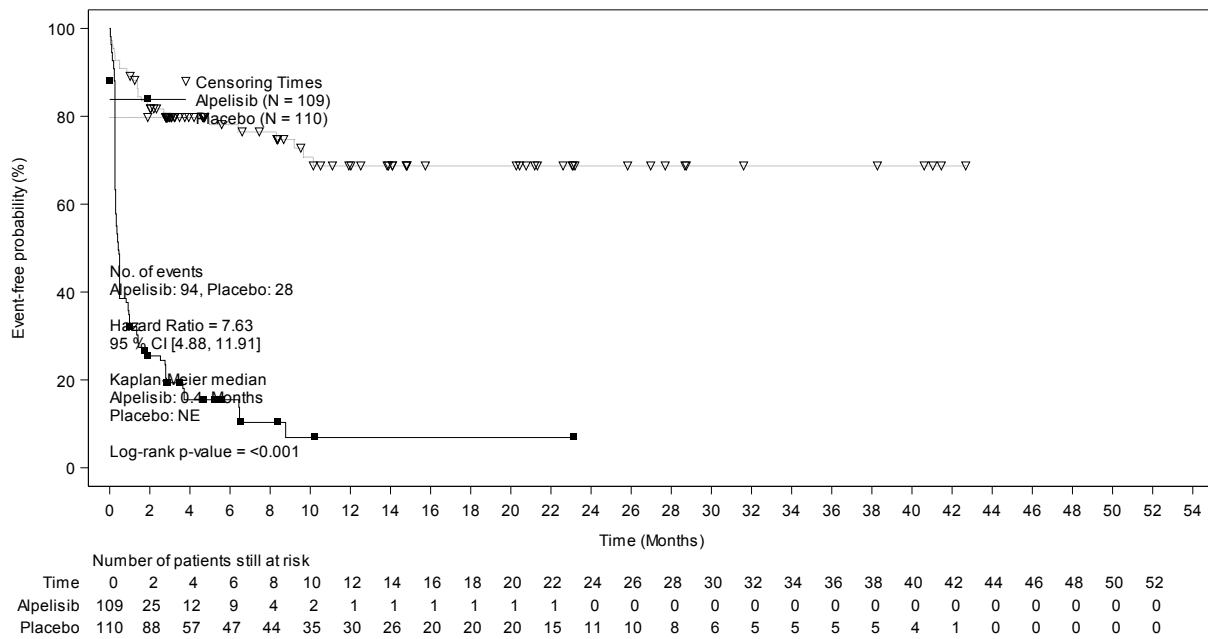


Abbildung 4-478: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige Therapie mit Tamoxifen: nein“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

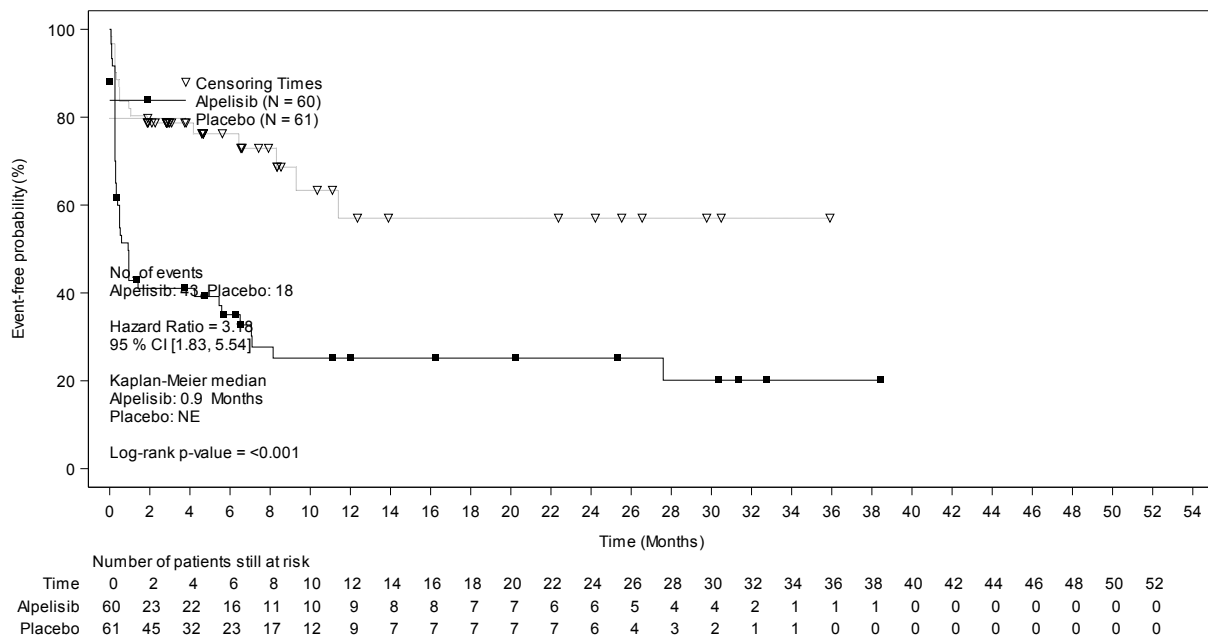


Abbildung 4-479: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige Therapie mit Tamoxifen: ja“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

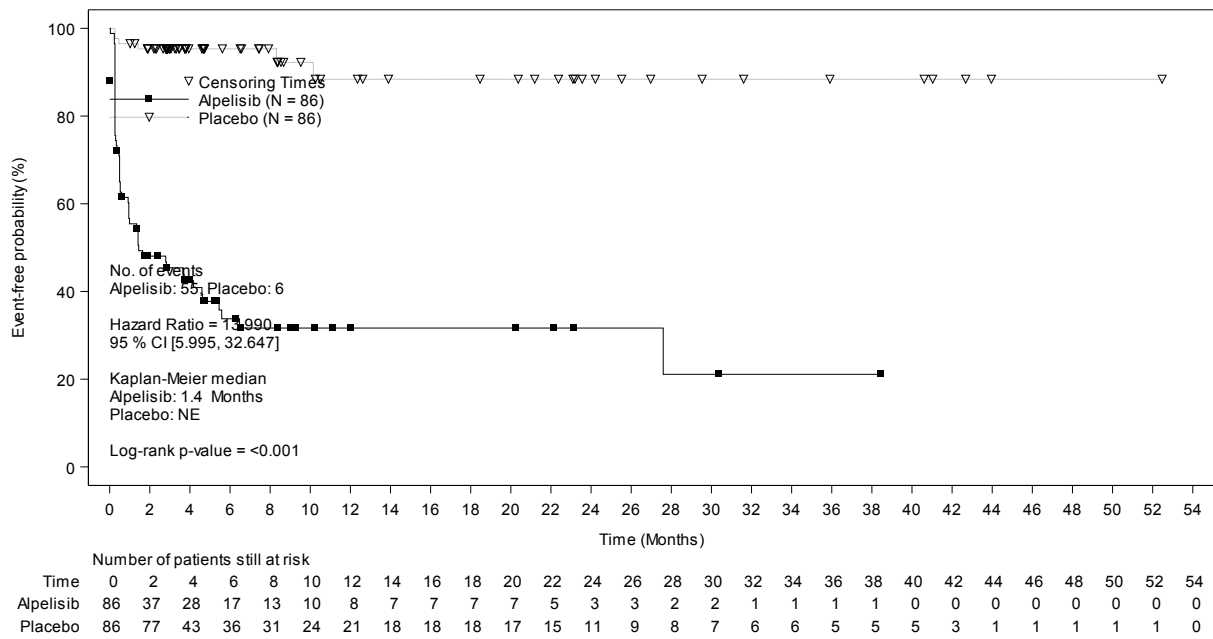


Abbildung 4-480: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Europa“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

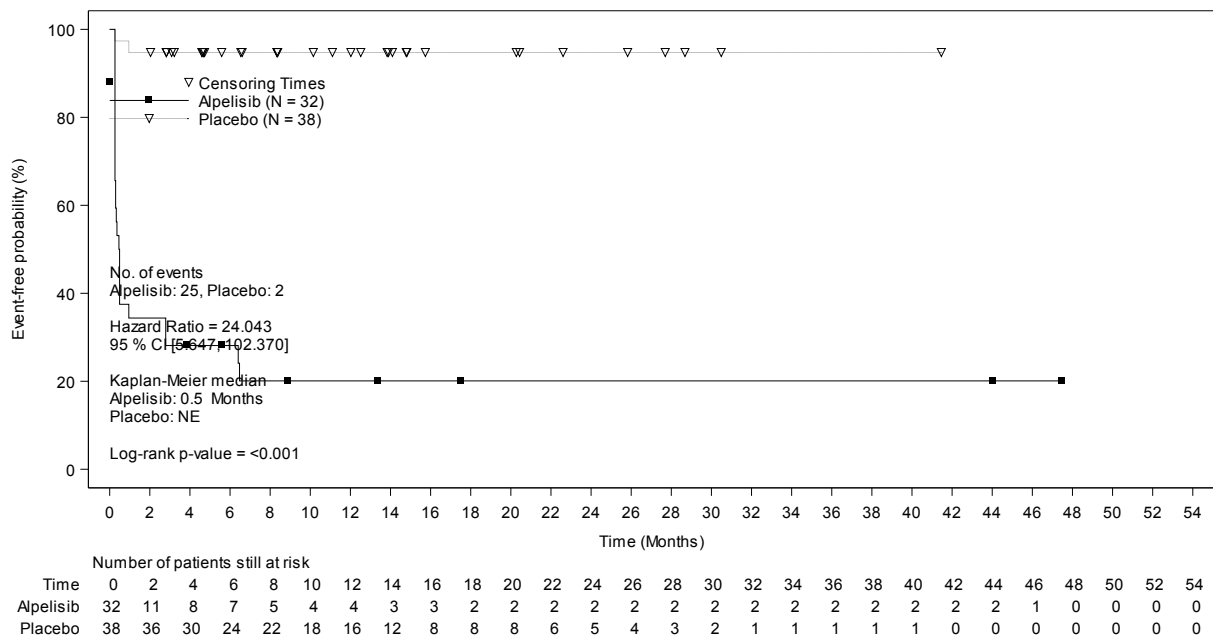


Abbildung 4-481: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Asien“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

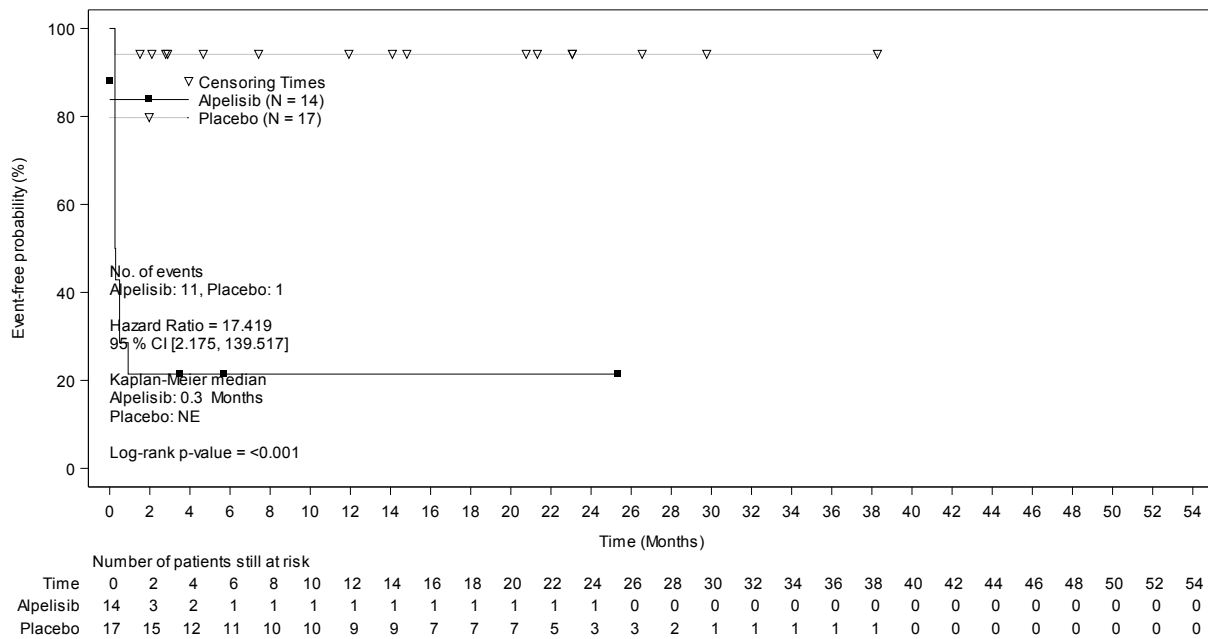


Abbildung 4-482: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Lateinamerika,, (3. Datenschnitt 23. April 2020)

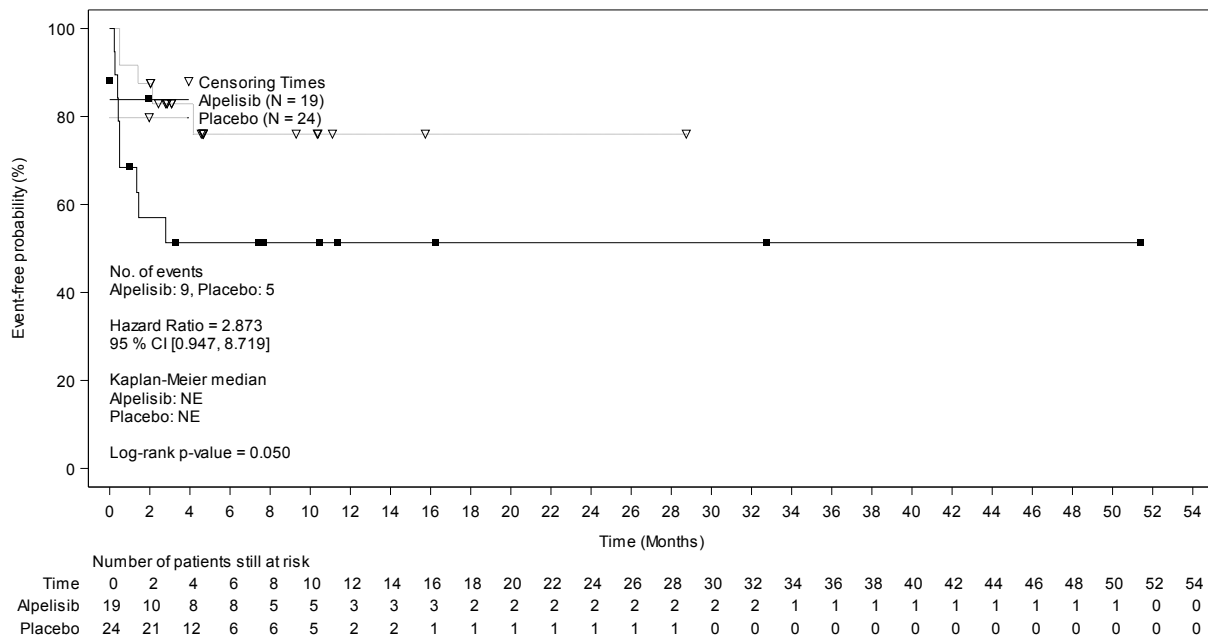


Abbildung 4-483: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region Nordamerika“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

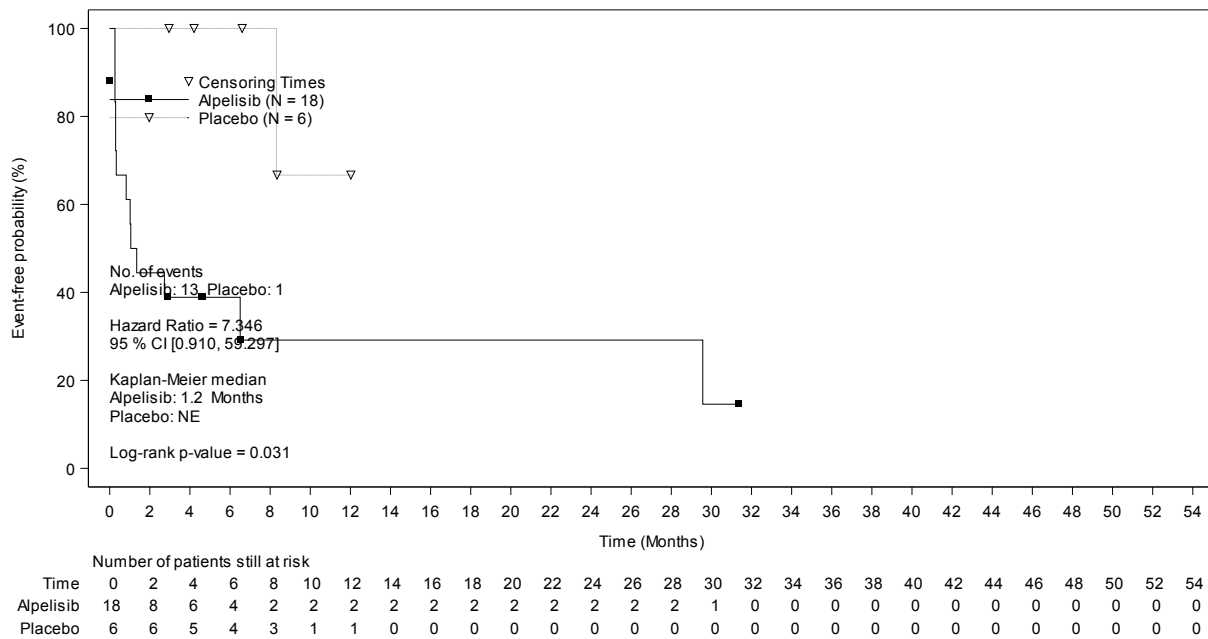


Abbildung 4-484: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Andere“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

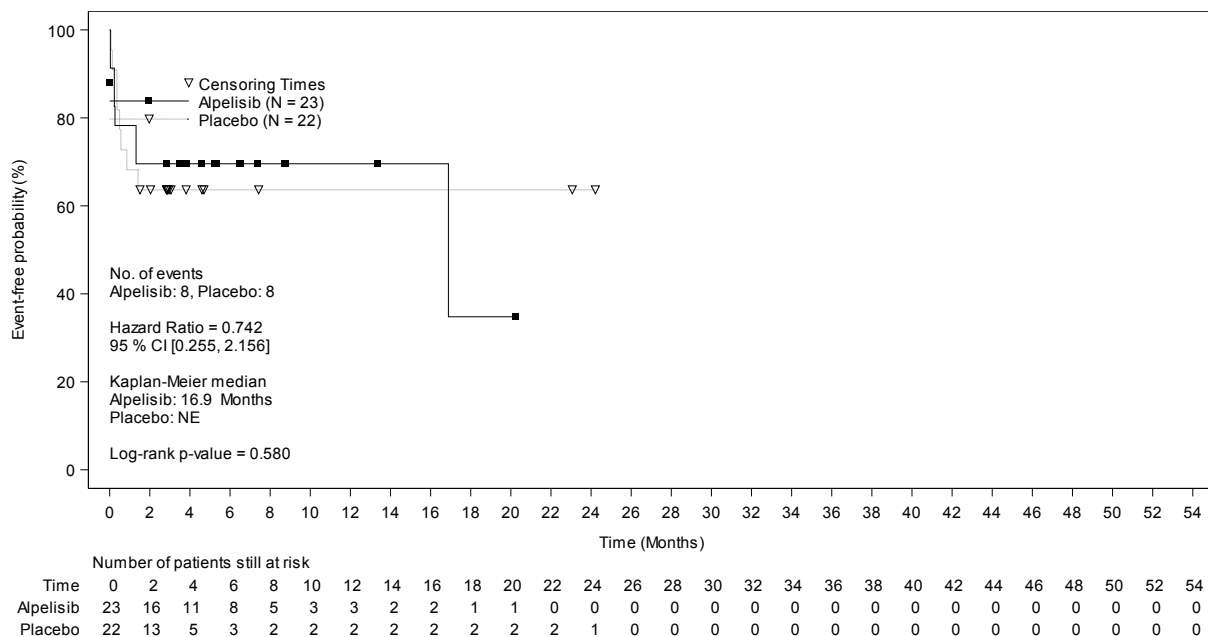


Abbildung 4-485: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Übelkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Primäre endokrine Resistenz“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

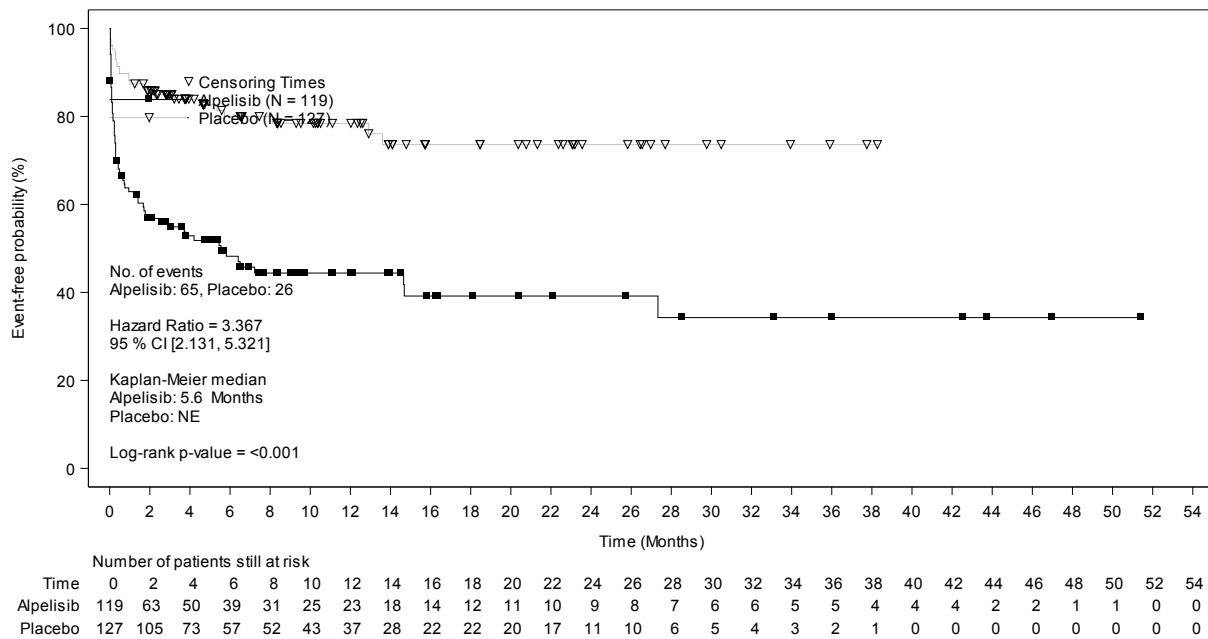


Abbildung 4-486: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Übelkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Sekundäre endokrine Resistenz“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

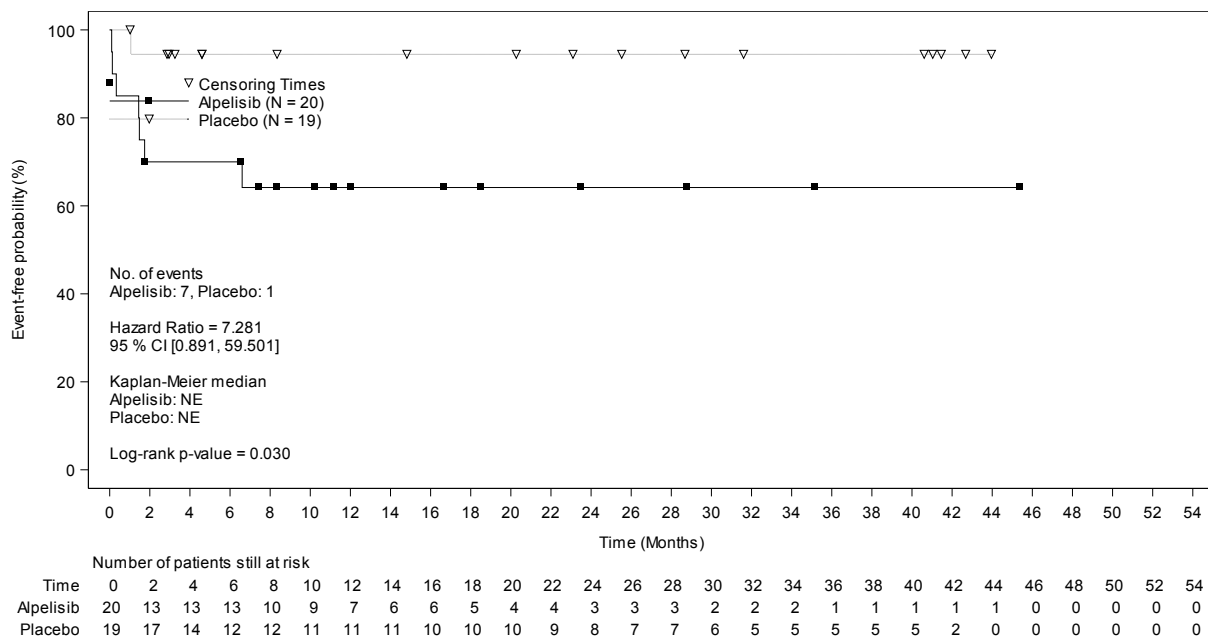


Abbildung 4-487: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Übelkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Endokrin-sensitiv“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

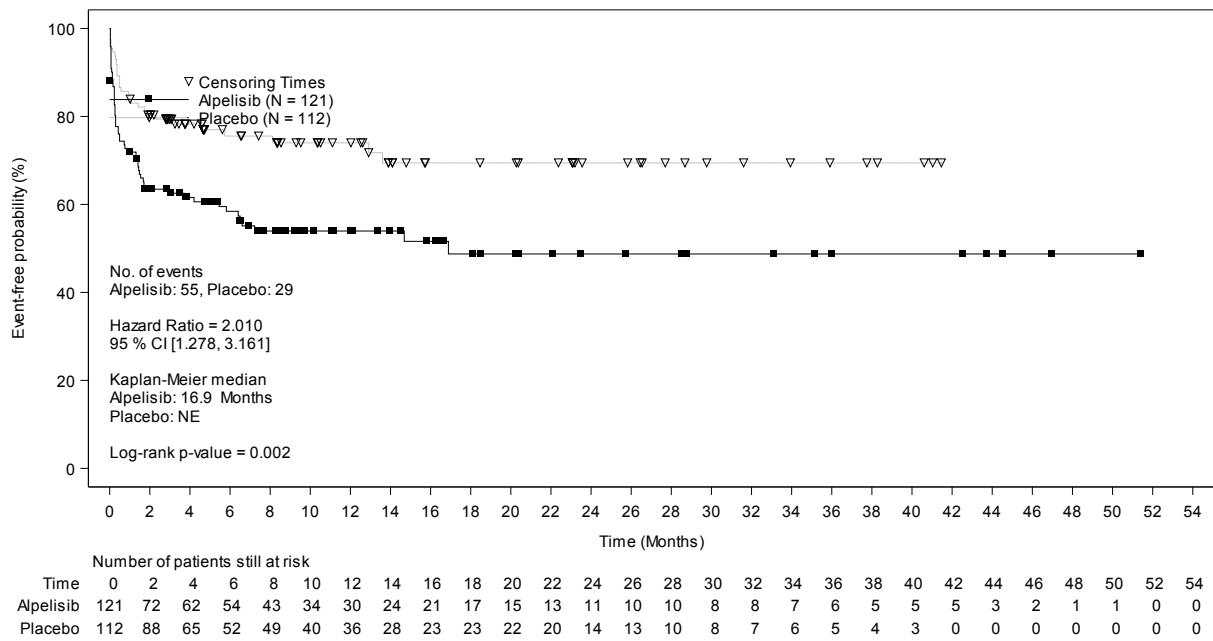


Abbildung 4-488: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Übelkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „< 3 Metastasen“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

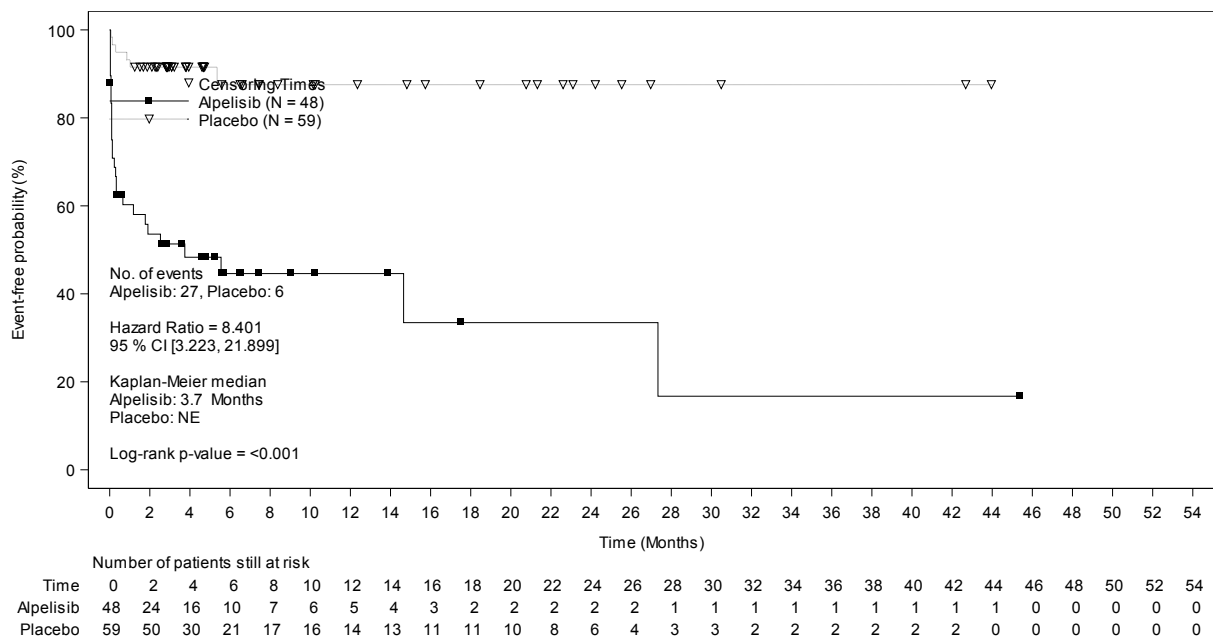


Abbildung 4-489: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Übelkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „≥ 3 Metastasen“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

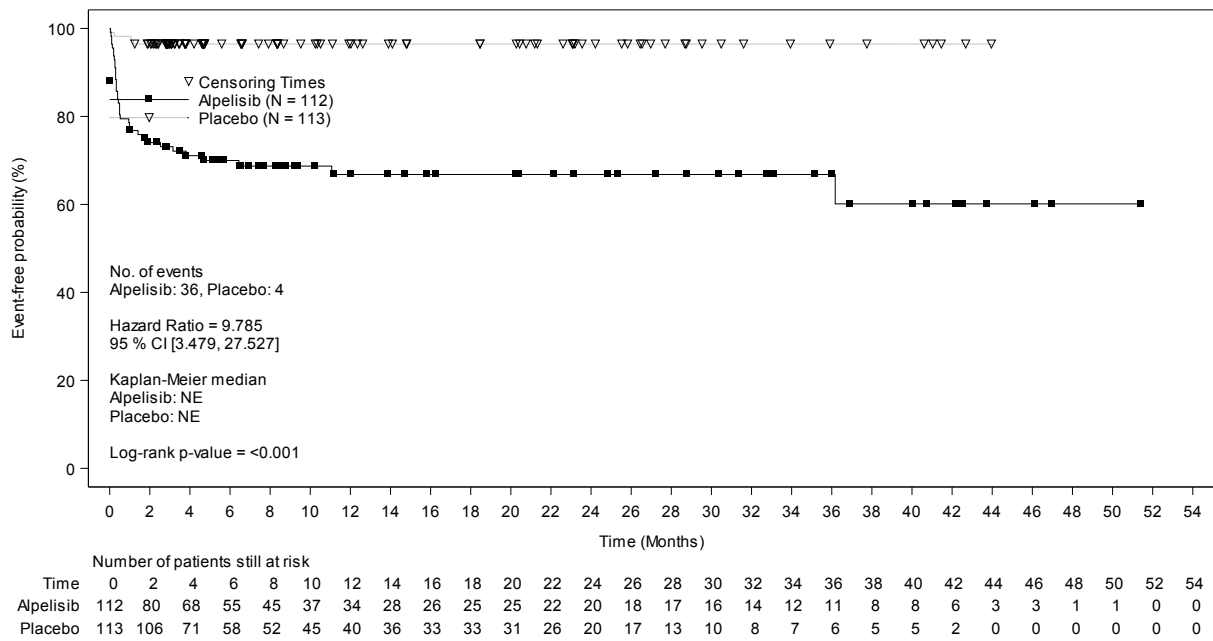


Abbildung 4-490: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Appetitabnahme“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Baseline-ECOG-PS = 0“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

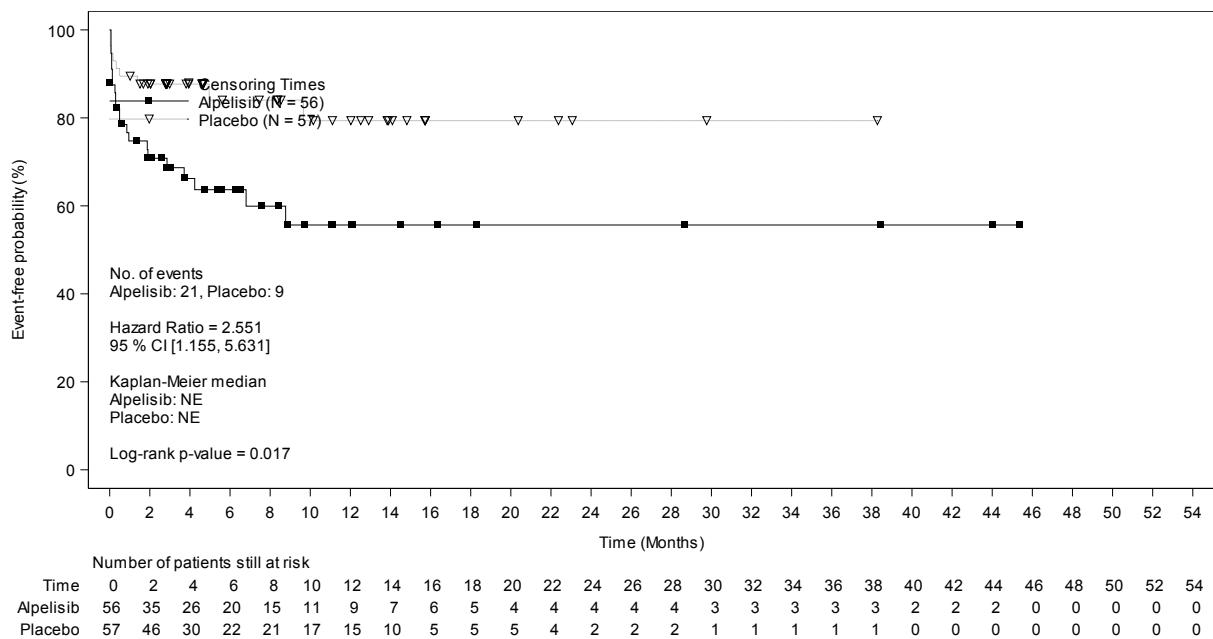


Abbildung 4-491: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Appetitabnahme“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Baseline-ECOG-PS = 1“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

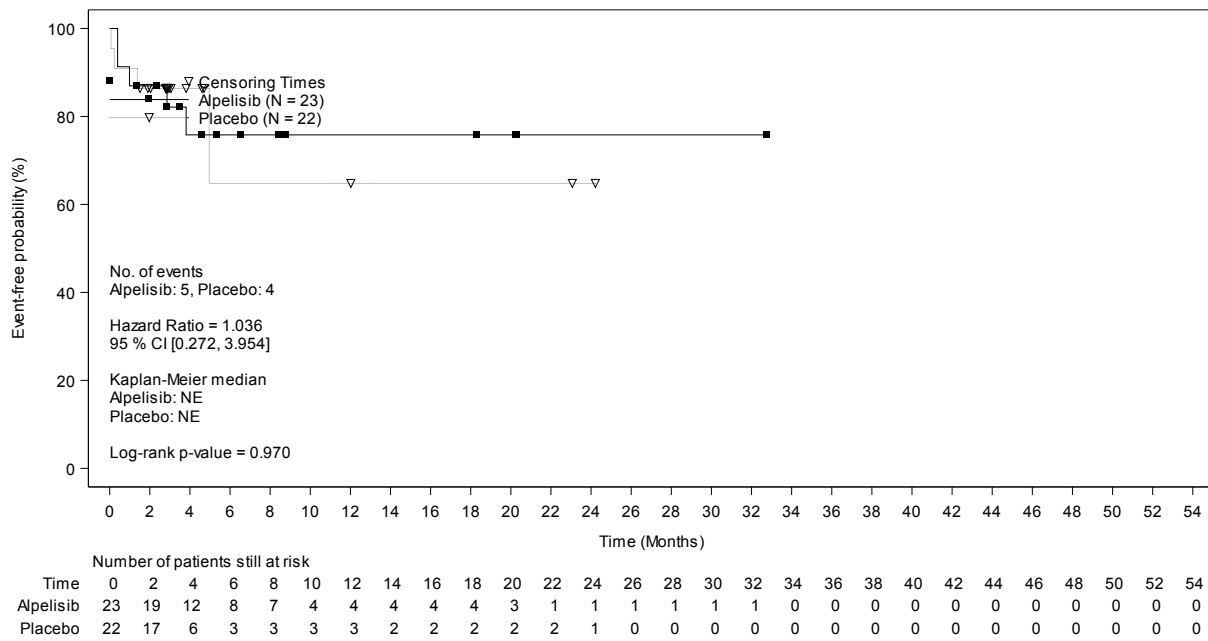


Abbildung 4-492: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Appetitabnahme“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Primäre endokrine Resistenz“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

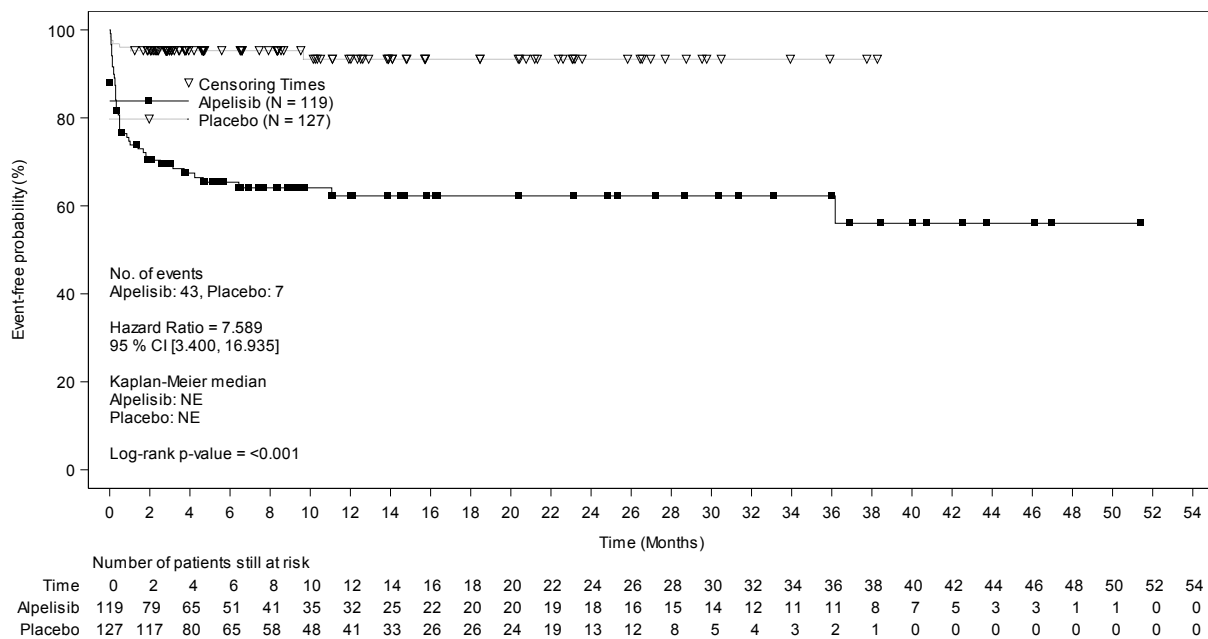


Abbildung 4-493: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Appetitabnahme“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Sekundäre endokrine Resistenz“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

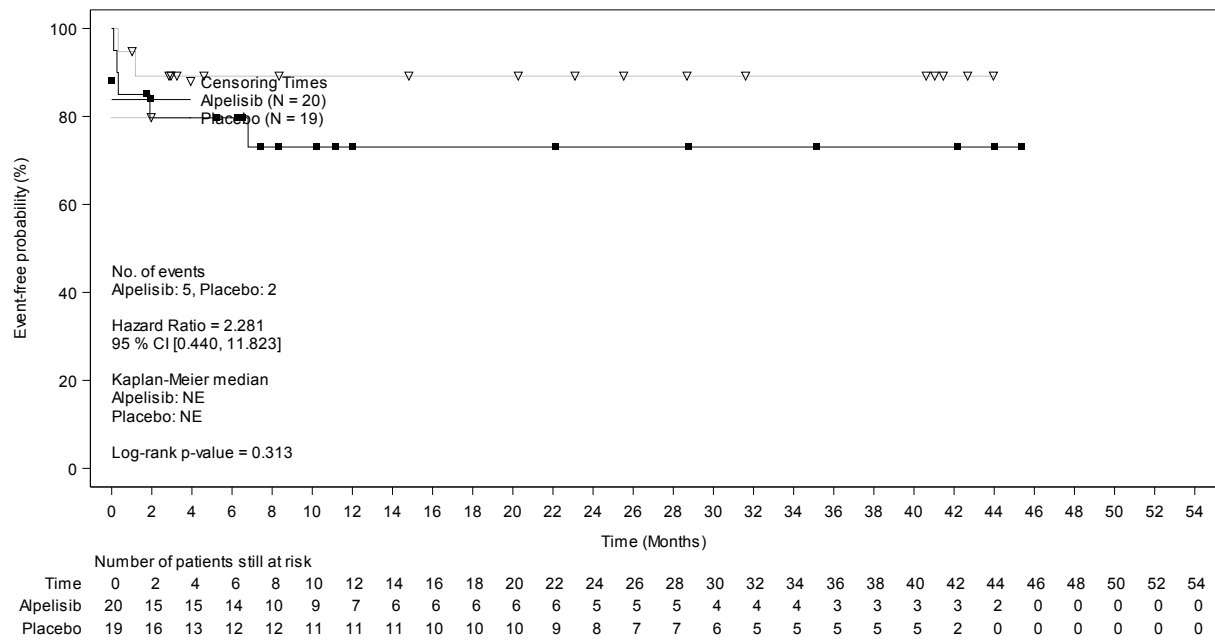


Abbildung 4-494: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Appetitabnahme“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Endokrin-sensitiv“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

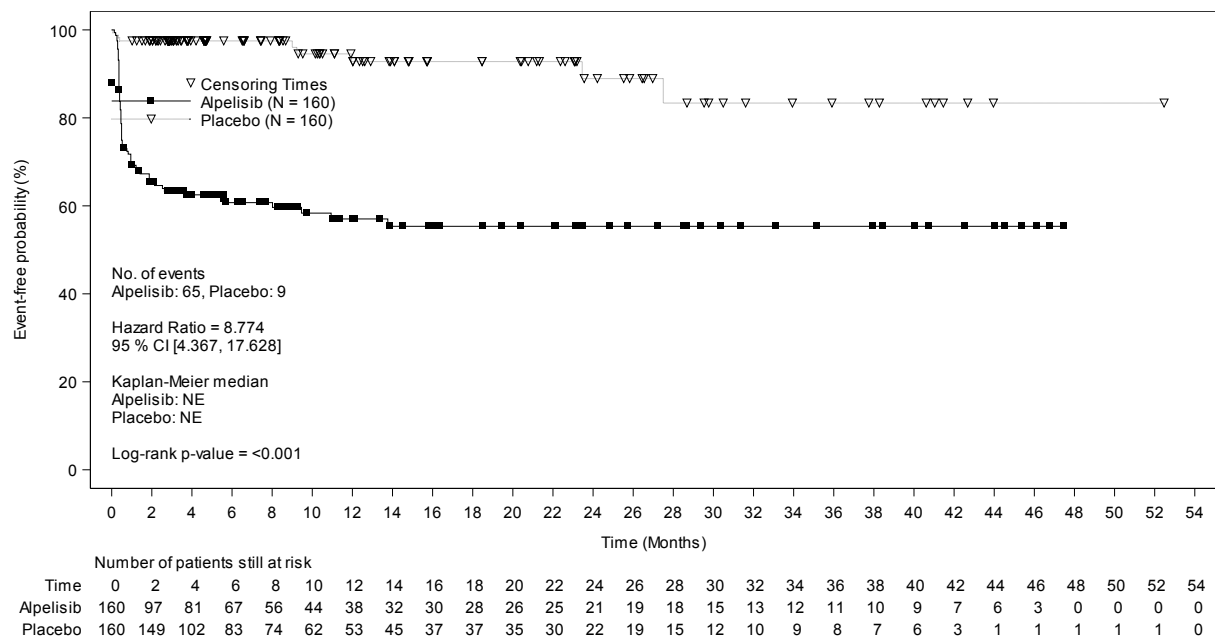


Abbildung 4-495: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Exanthem/Hautausschlag“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor: nein“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

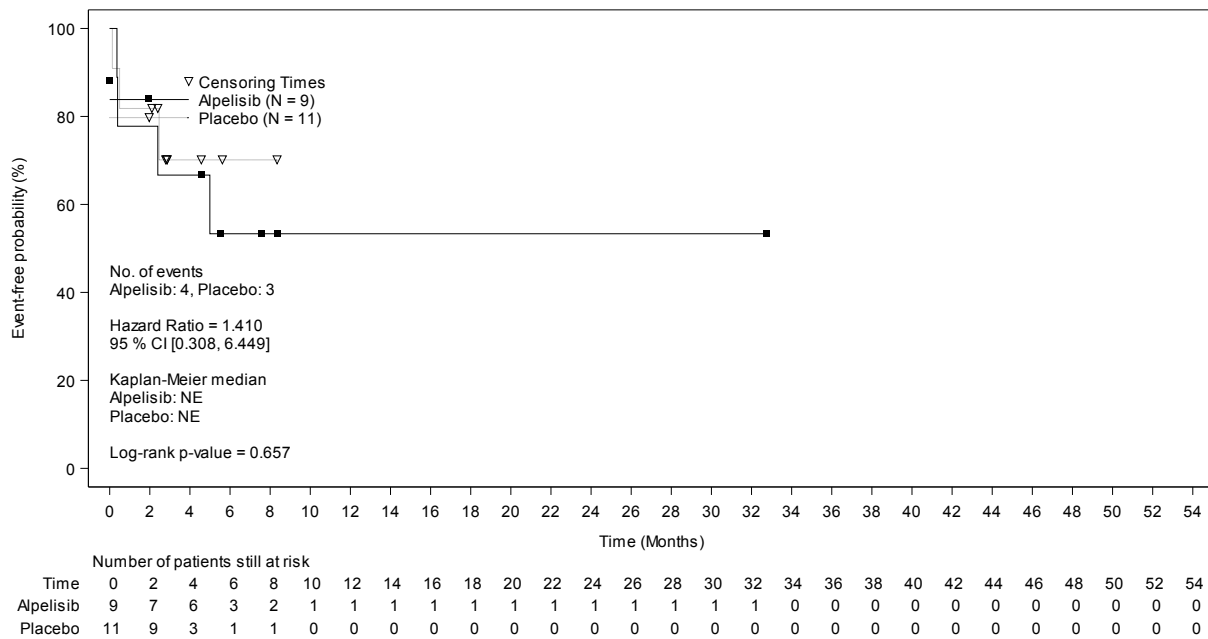


Abbildung 4-496: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Exanthem/Hautausschlag“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor: ja“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

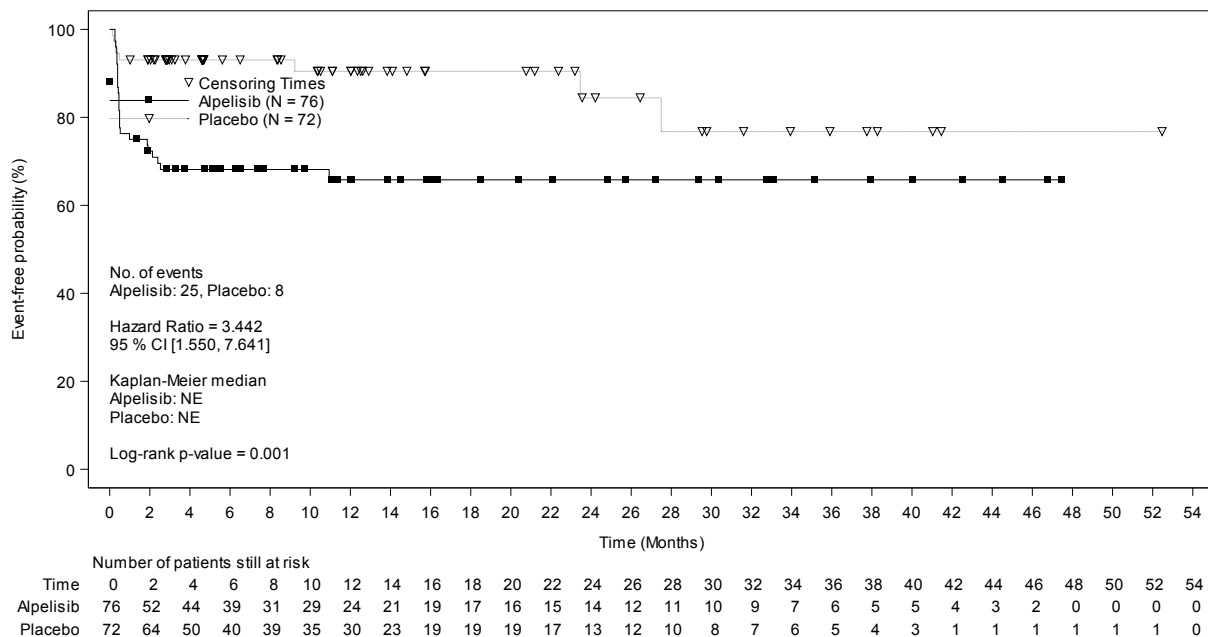


Abbildung 4-497: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Exanthem/Hautausschlag“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Viszerale Erkrankung: nein“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

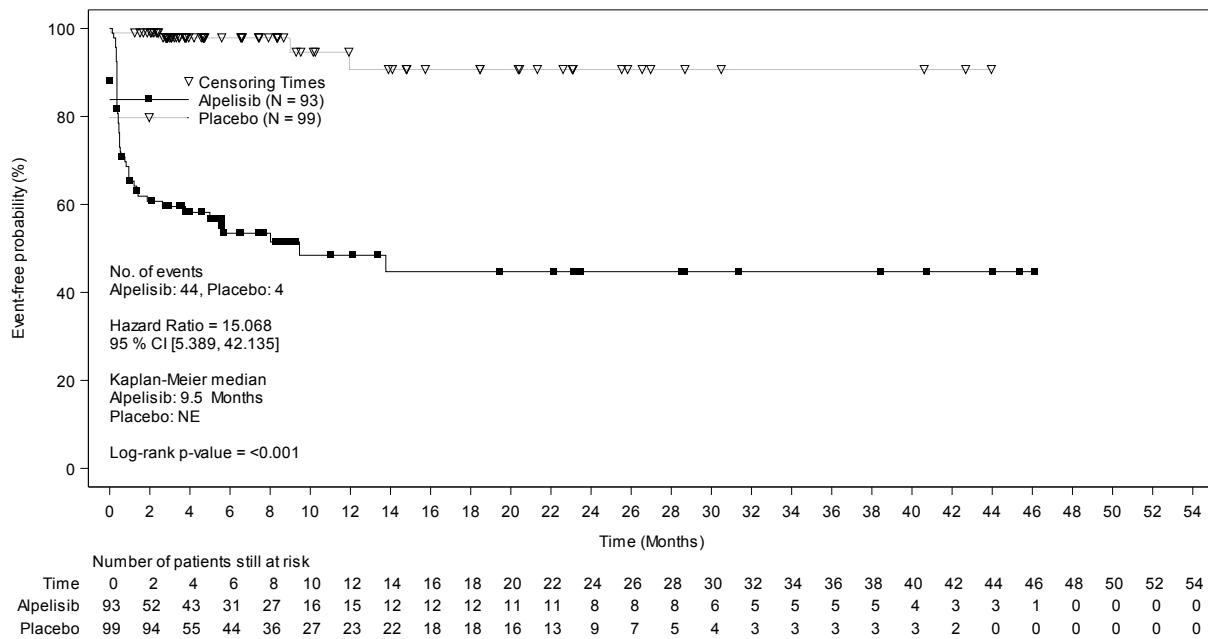


Abbildung 4-498: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Exanthem/Hautausschlag“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Viszerale Erkrankung: ja“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

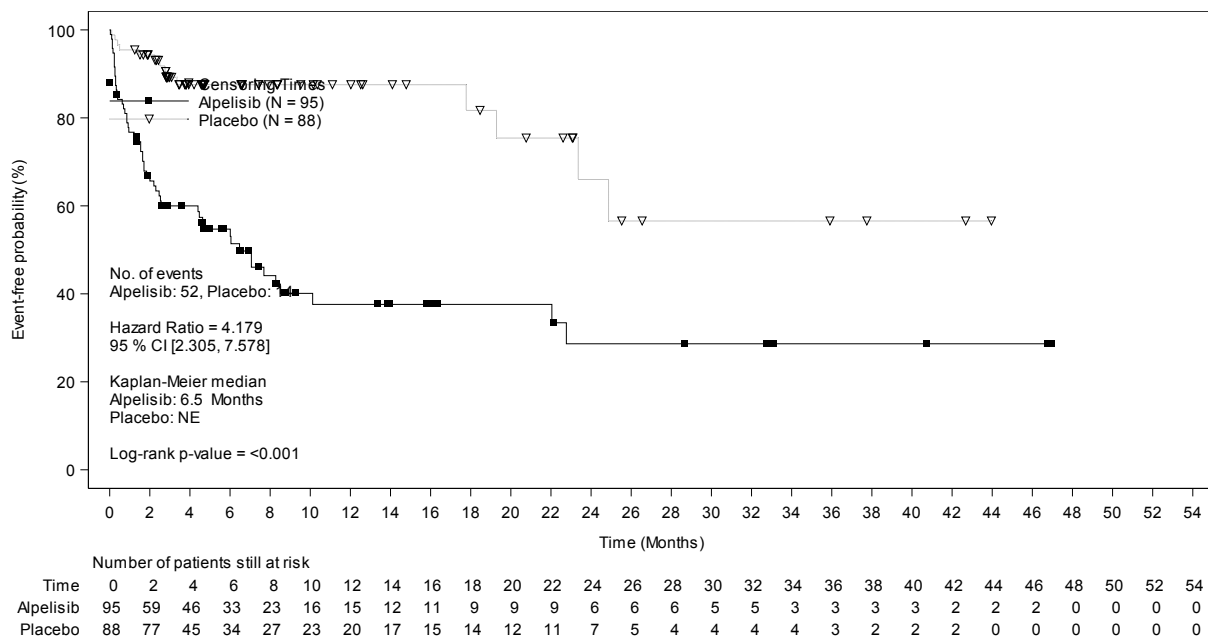


Abbildung 4-499: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Alter < 65 Jahre“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

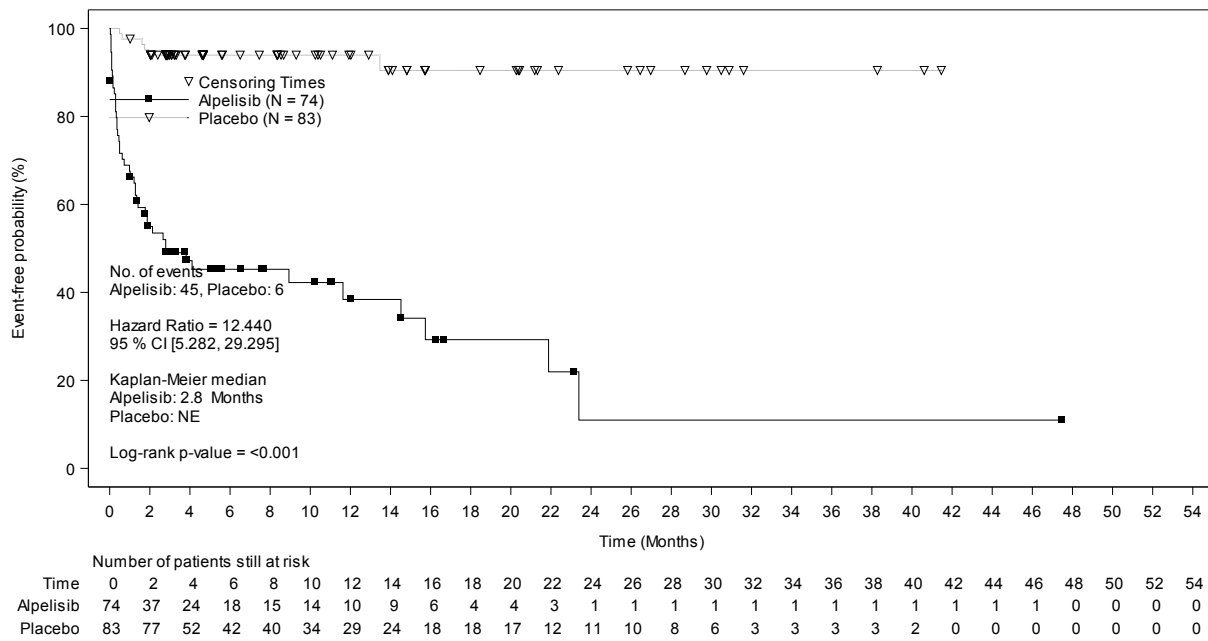


Abbildung 4-500: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Alter ≥ 65 Jahre“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

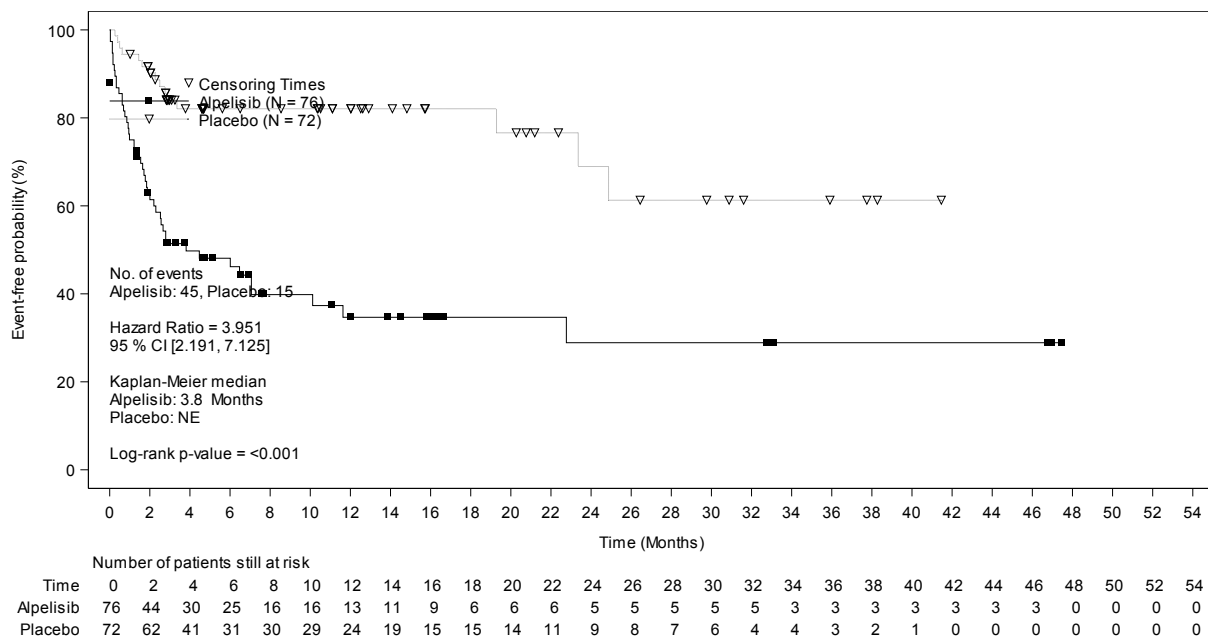


Abbildung 4-501: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Viszerale Erkrankung: nein“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

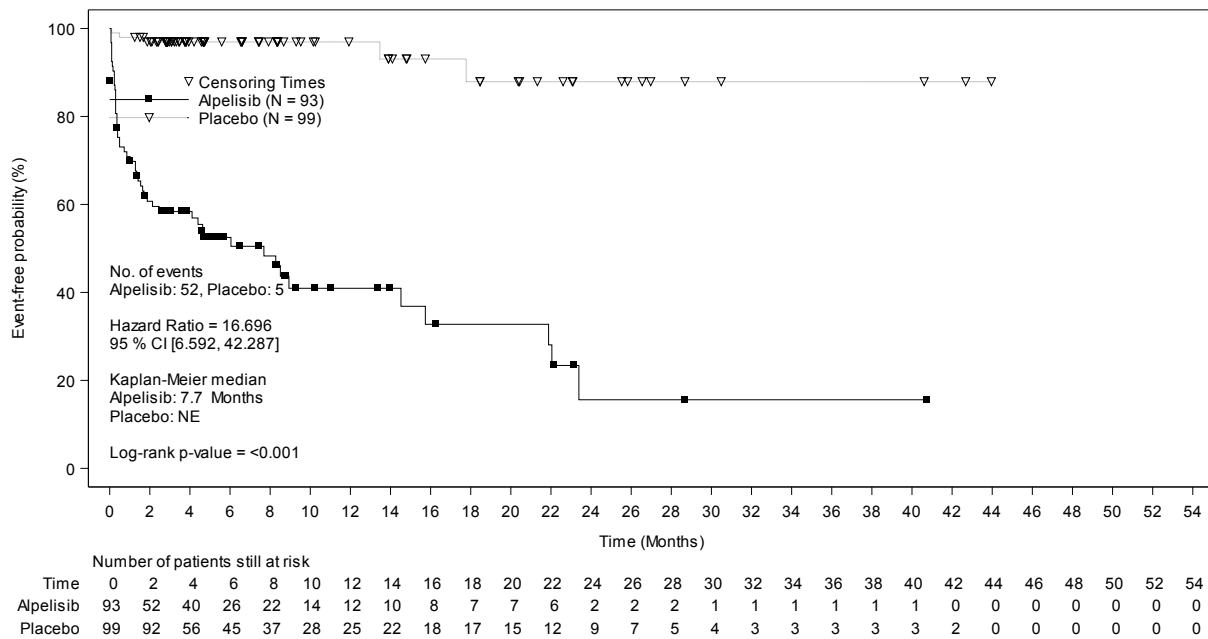


Abbildung 4-502: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Viszerale Erkrankung: ja“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

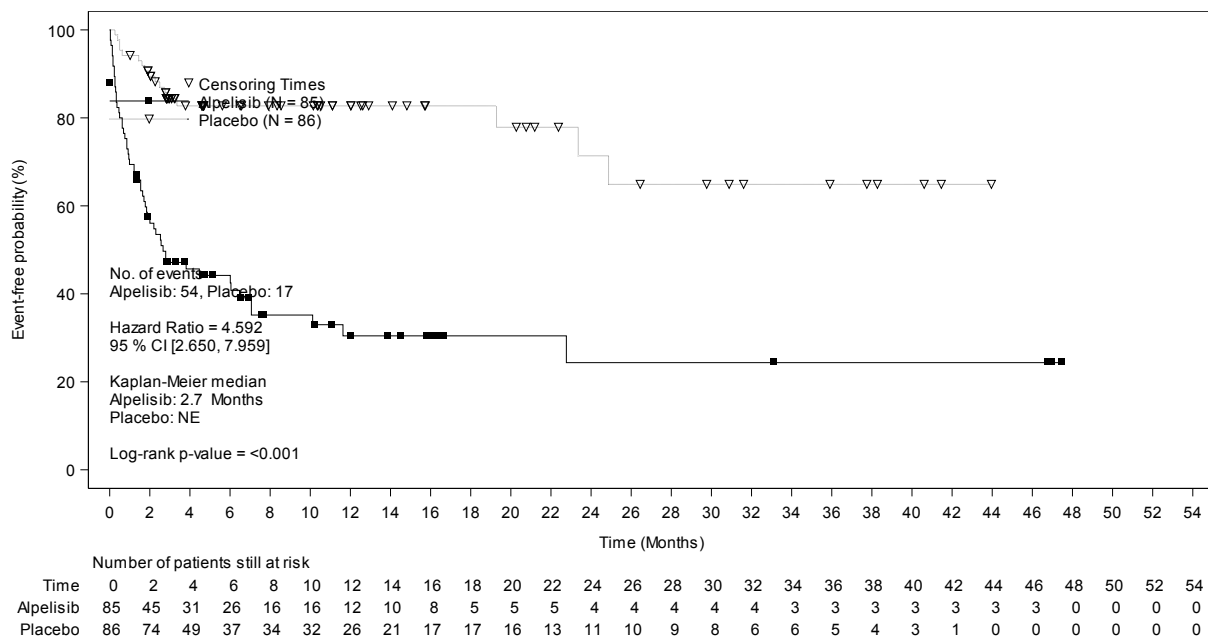


Abbildung 4-503: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Lungen- und/oder Lebermetastasen: nein“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

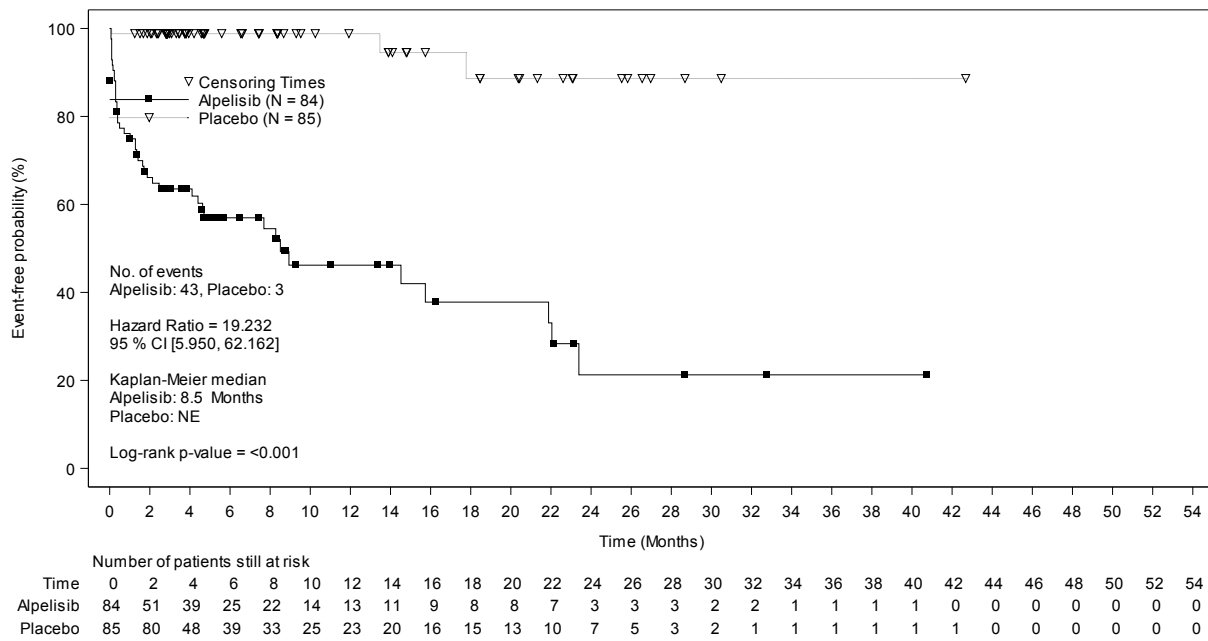


Abbildung 4-504: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Lungen- und/oder Lebermetastasen: ja“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

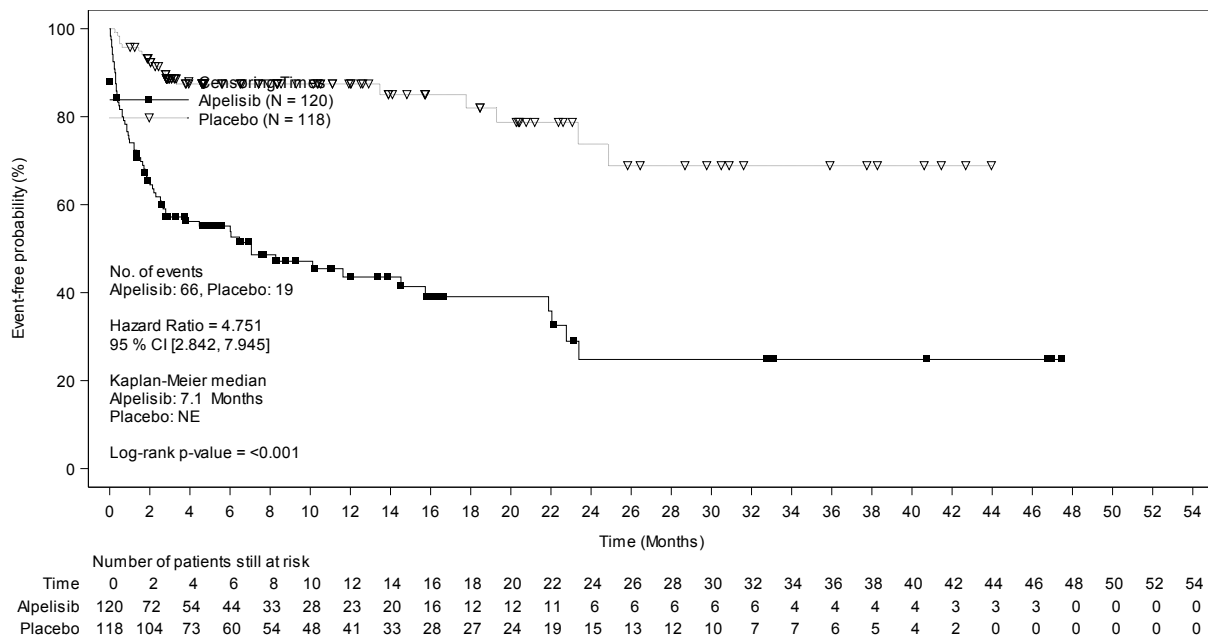


Abbildung 4-505: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Lebermetastasen: nein“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

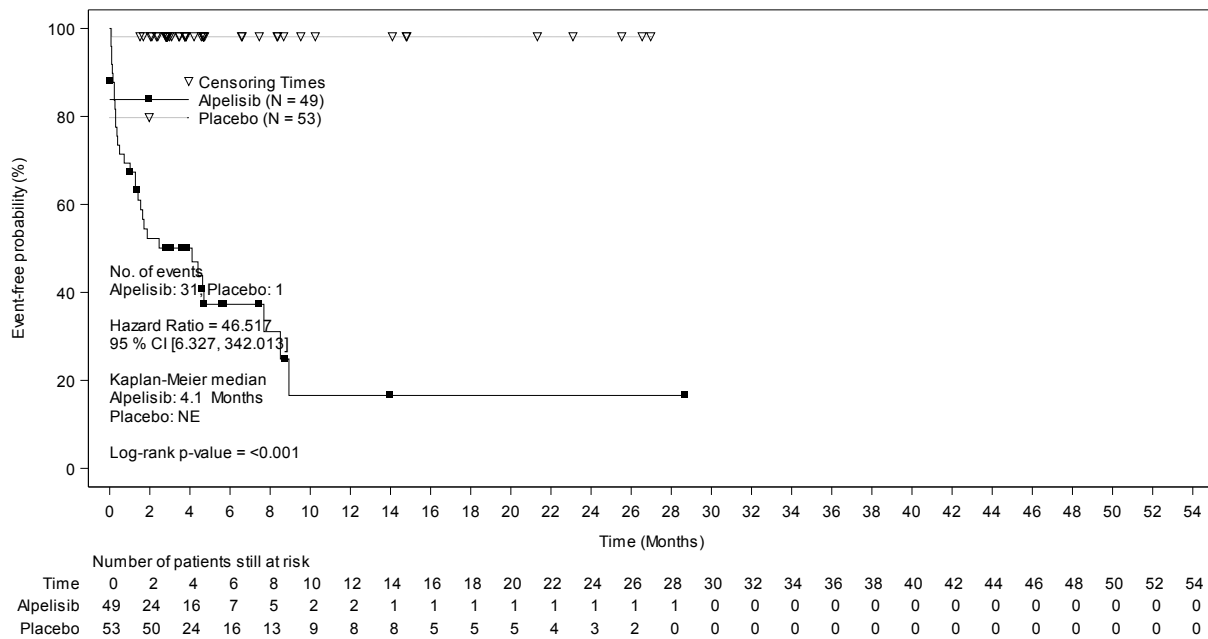


Abbildung 4-506: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Lebermetastasen: ja“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

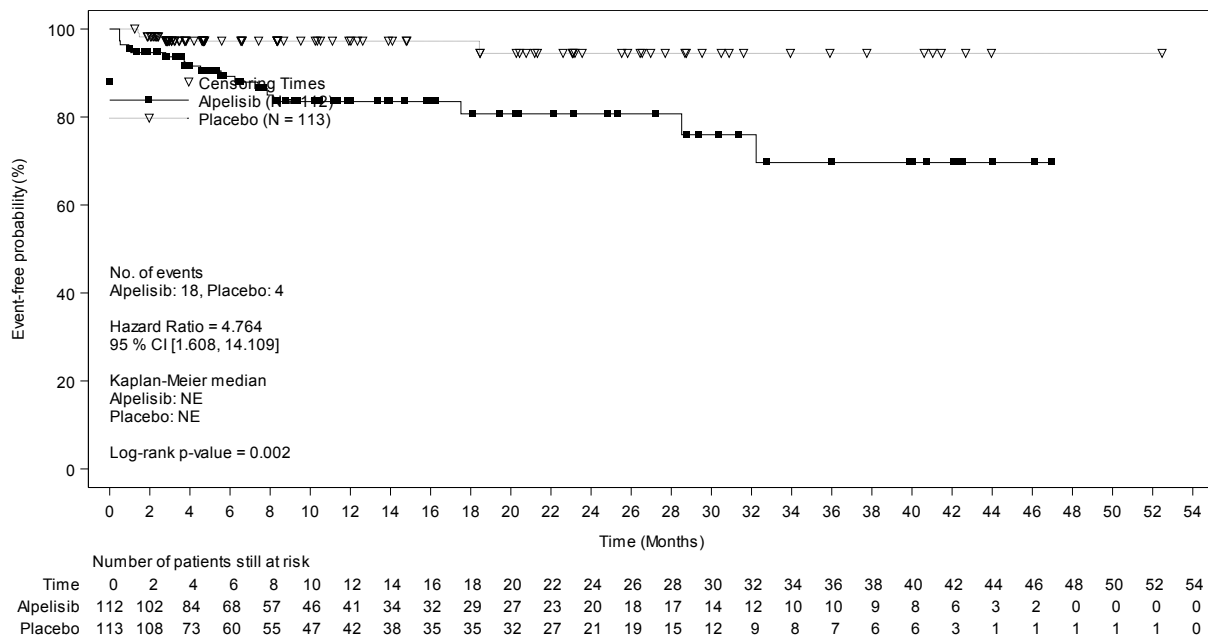


Abbildung 4-507: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Aspartat-Aminotransferase erhöht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Baseline-ECOG-PS: 0“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

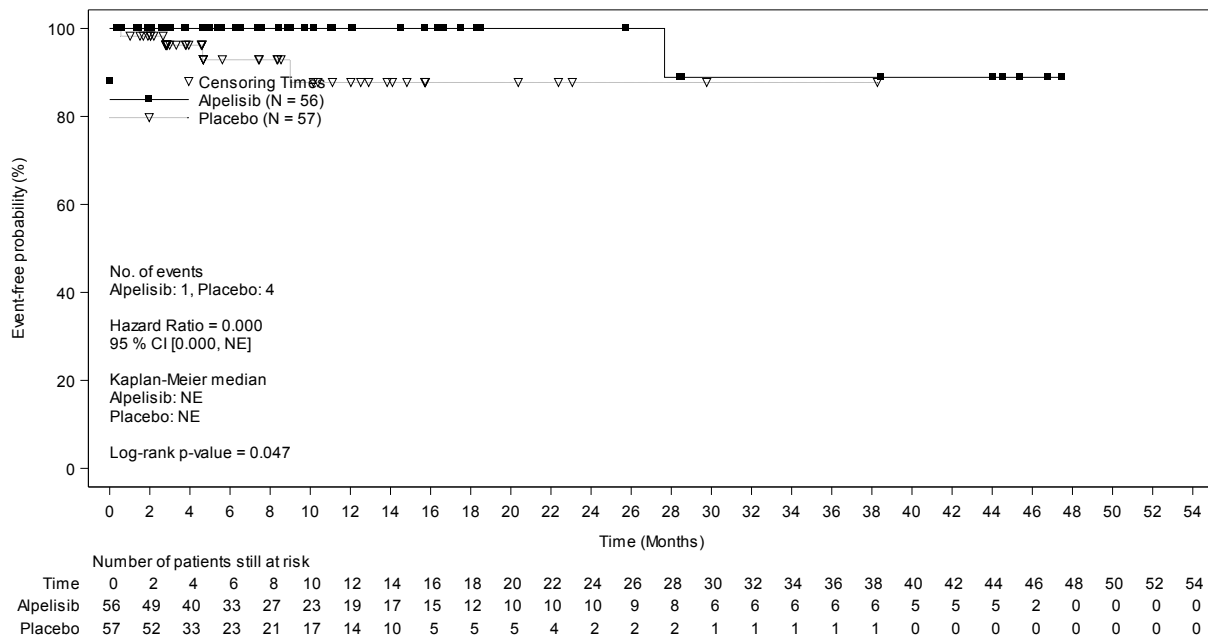


Abbildung 4-508: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Aspartat-Aminotransferase erhöht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Baseline-ECOG-PS: 1“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

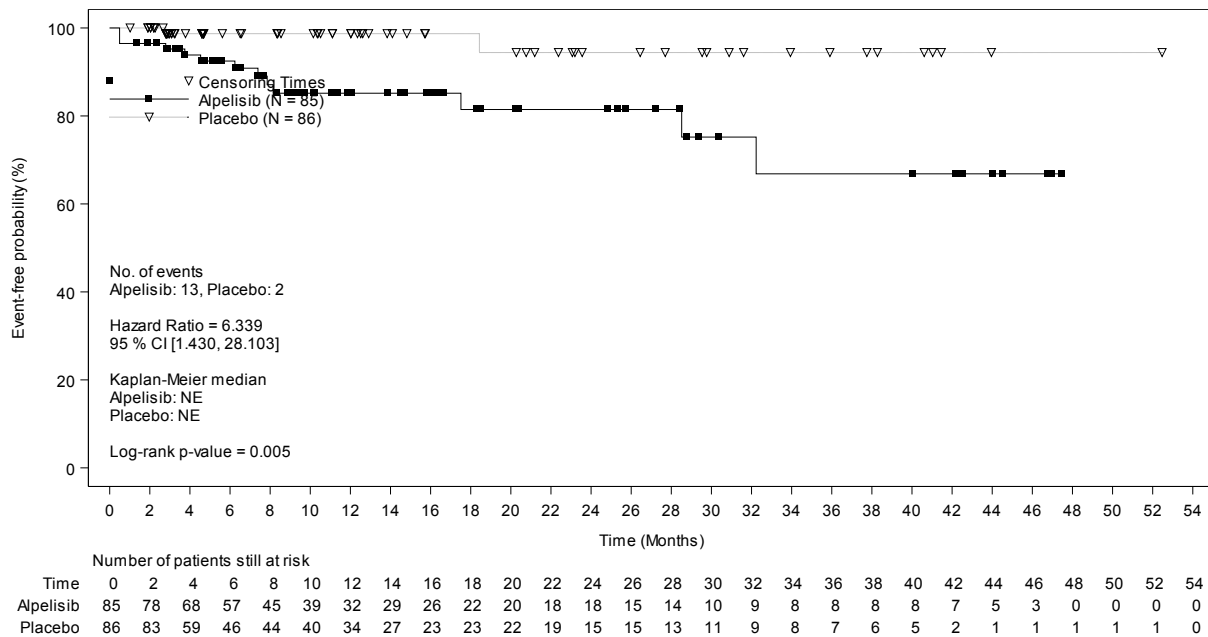


Abbildung 4-509: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Aspartat-Aminotransferase erhöht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Lungen- und Lebermetastasen: nein“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

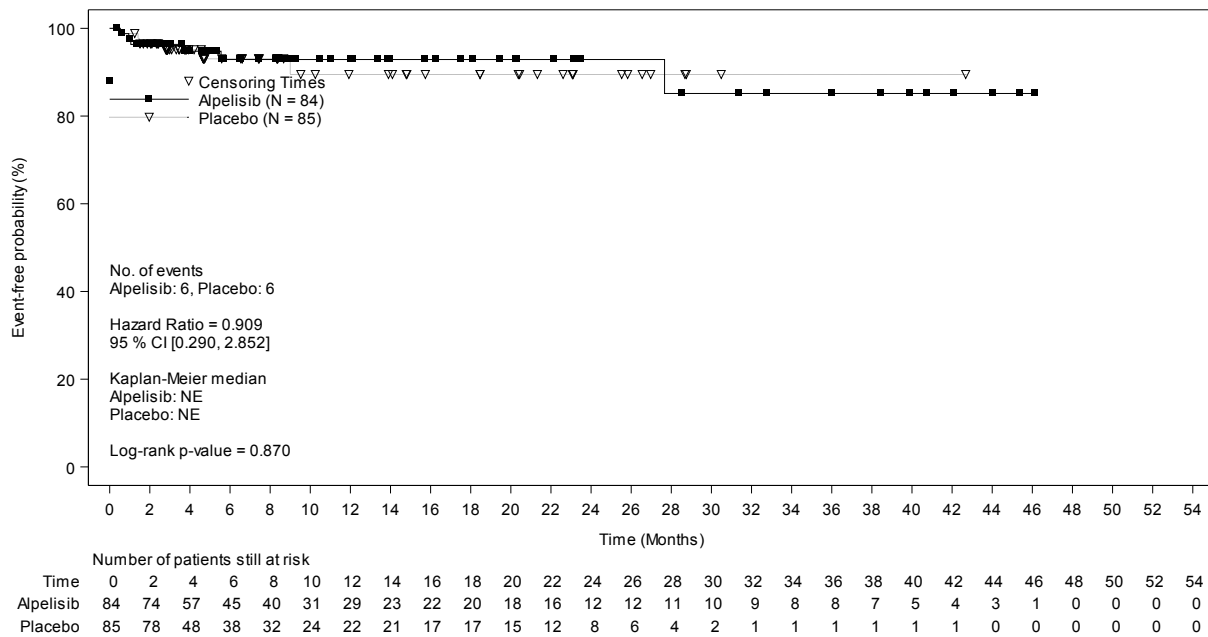


Abbildung 4-510: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Aspartat-Aminotransferase erhöht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Lungen- und Lebermetastasen: ja“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

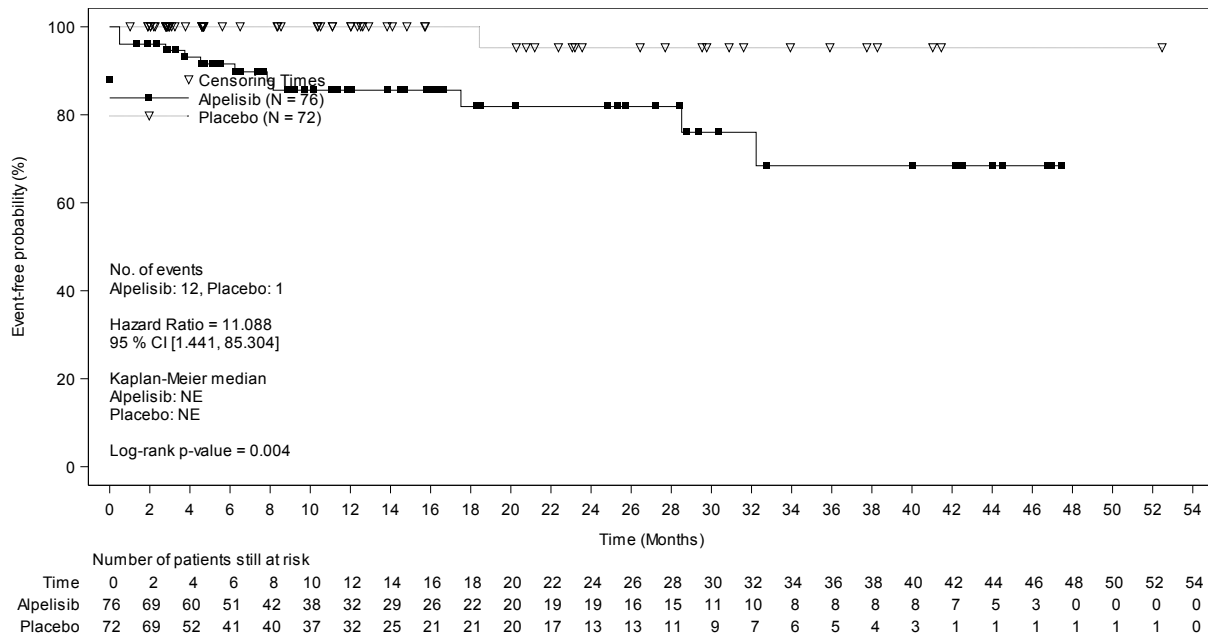


Abbildung 4-511: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Aspartat-Aminotransferase erhöht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Viszerale Metastasen: nein“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

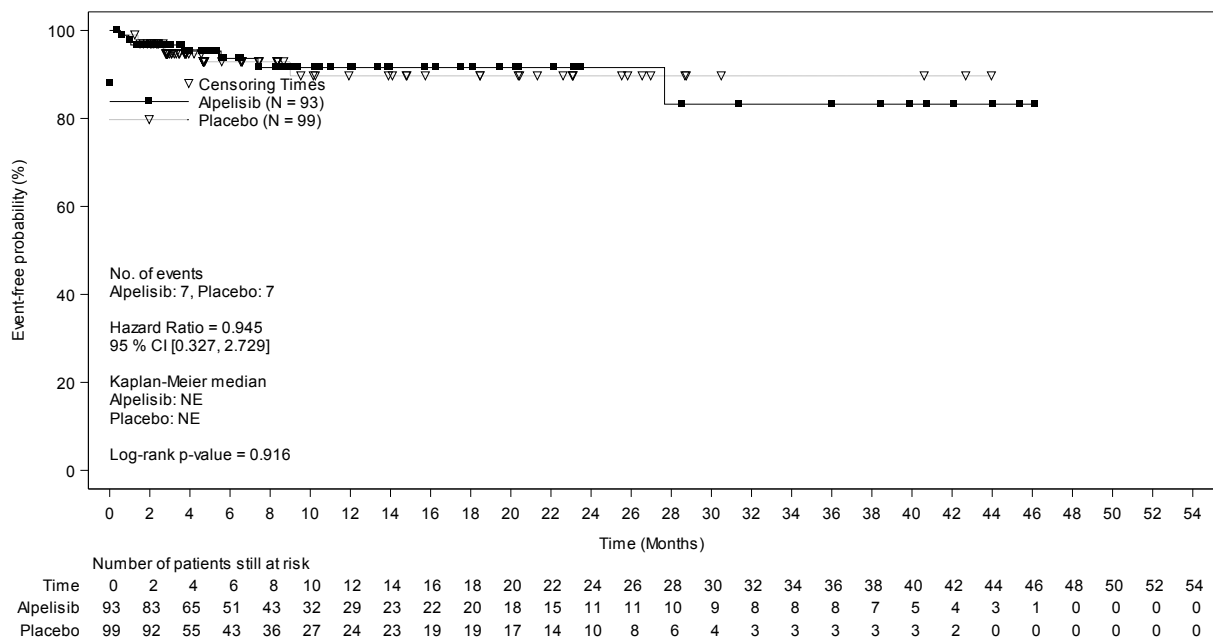


Abbildung 4-512: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Aspartat-Aminotransferase erhöht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Viszerale Metastasen: ja“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

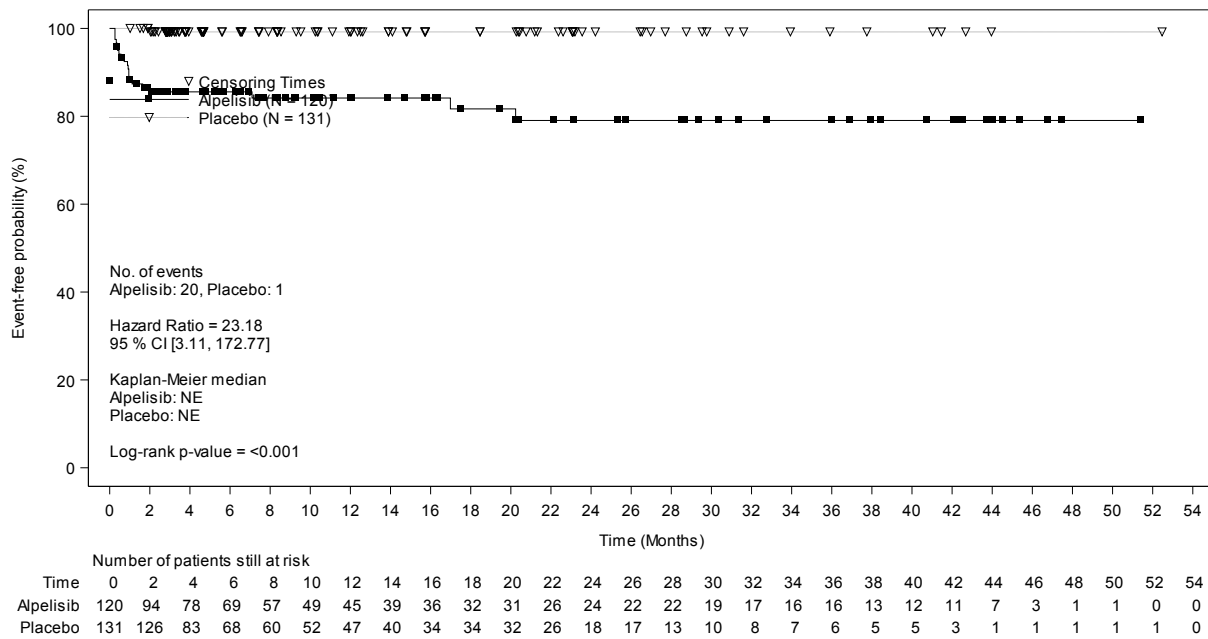


Abbildung 4-513: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungserkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Progesteron-Rezeptor-Status: positiv“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

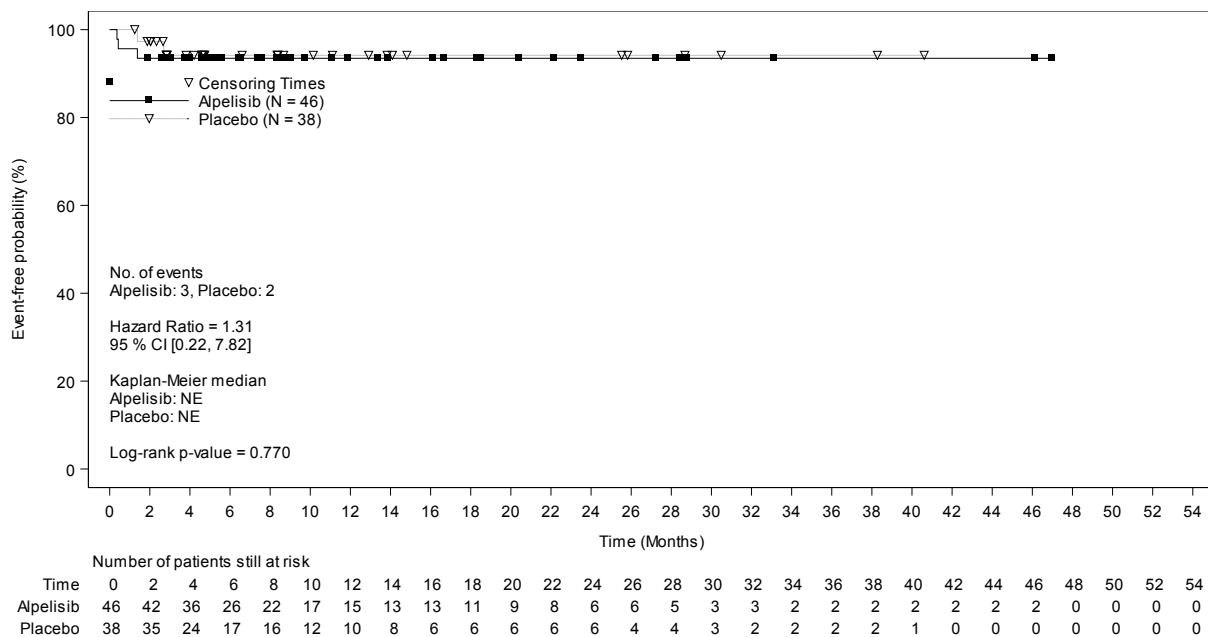
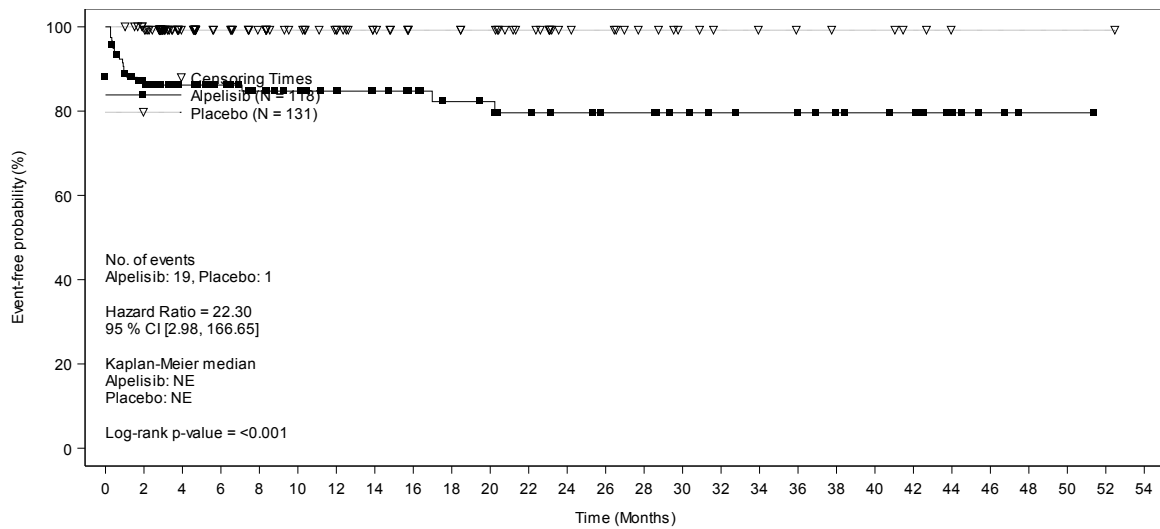
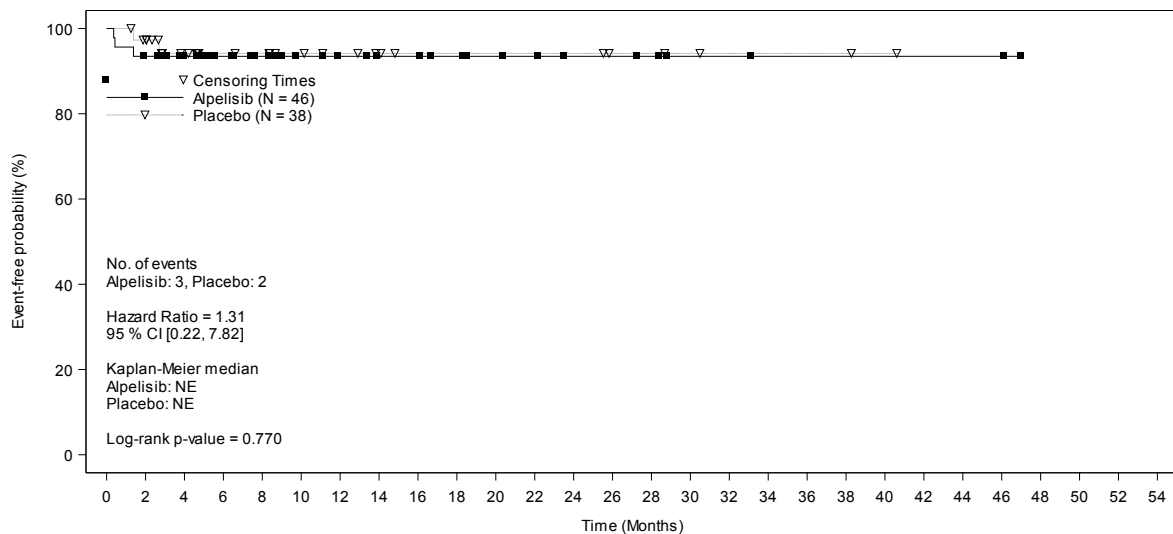


Abbildung 4-514: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungserkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Progesteron-Rezeptor-Status: negativ“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)



Number of patients still at risk	
Time	0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40 42 44 46 48 50 52 54
Apelisib	118 93 77 68 56 49 45 39 36 32 31 26 24 22 22 19 17 16 16 13 12 11 7 3 1 1 0 0
Placebo	131 126 83 68 60 52 47 40 34 34 32 26 18 17 13 10 8 7 6 5 5 3 1 1 1 1 1 0

Abbildung 4-515: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungserkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Östrogen-Rezeptor- und Progesteron-Rezeptor-Status: beide positiv“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)



Number of patients still at risk	
Time	0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40 42 44 46 48 50 52 54
Apelisib	46 42 36 26 22 17 15 13 13 11 9 8 6 6 5 3 3 2 2 2 2 2 2 2 0 0 0 0
Placebo	38 35 24 17 16 12 10 8 6 6 6 6 6 4 4 3 2 2 2 2 1 0 0 0 0 0 0 0

Abbildung 4-516: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungserkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Östrogen-Rezeptor- und Progesteron-Rezeptor-Status: positiv/negativ oder negativ/positiv“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

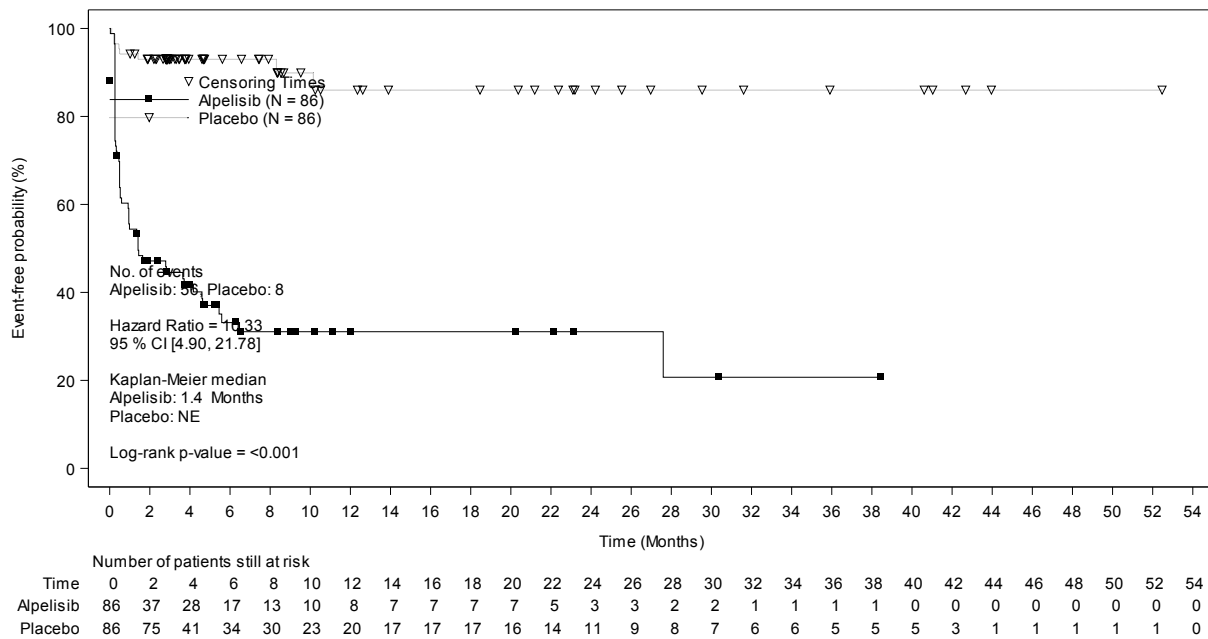


Abbildung 4-517: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Europa“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

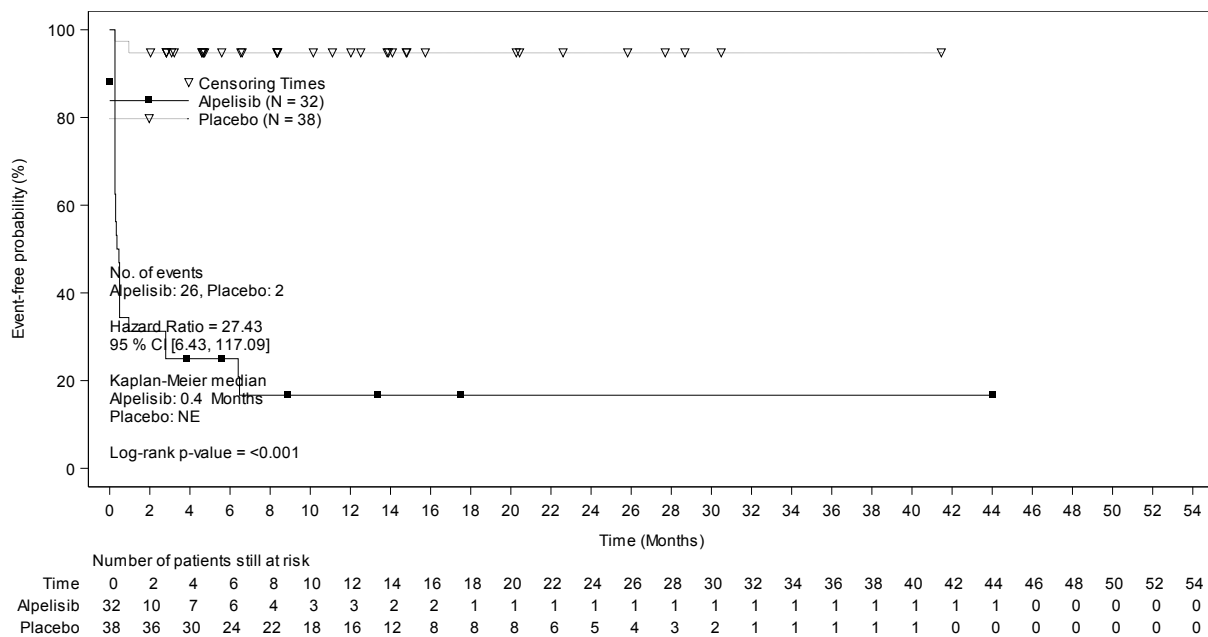


Abbildung 4-518: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Asien“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

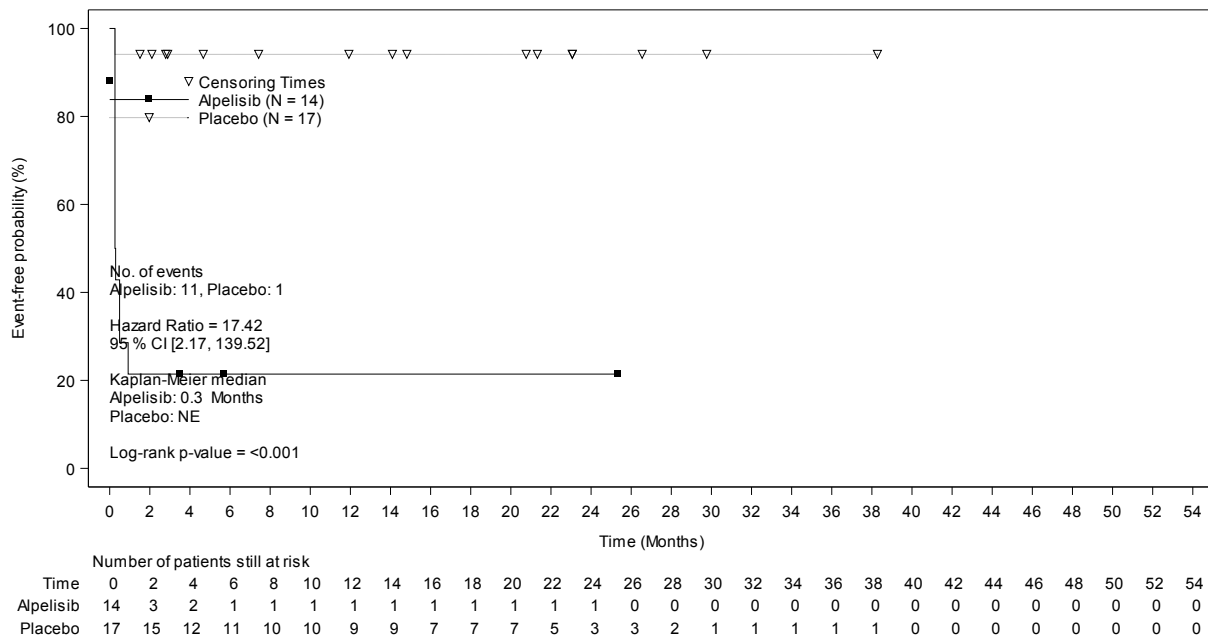


Abbildung 4-519: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Lateinamerika“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

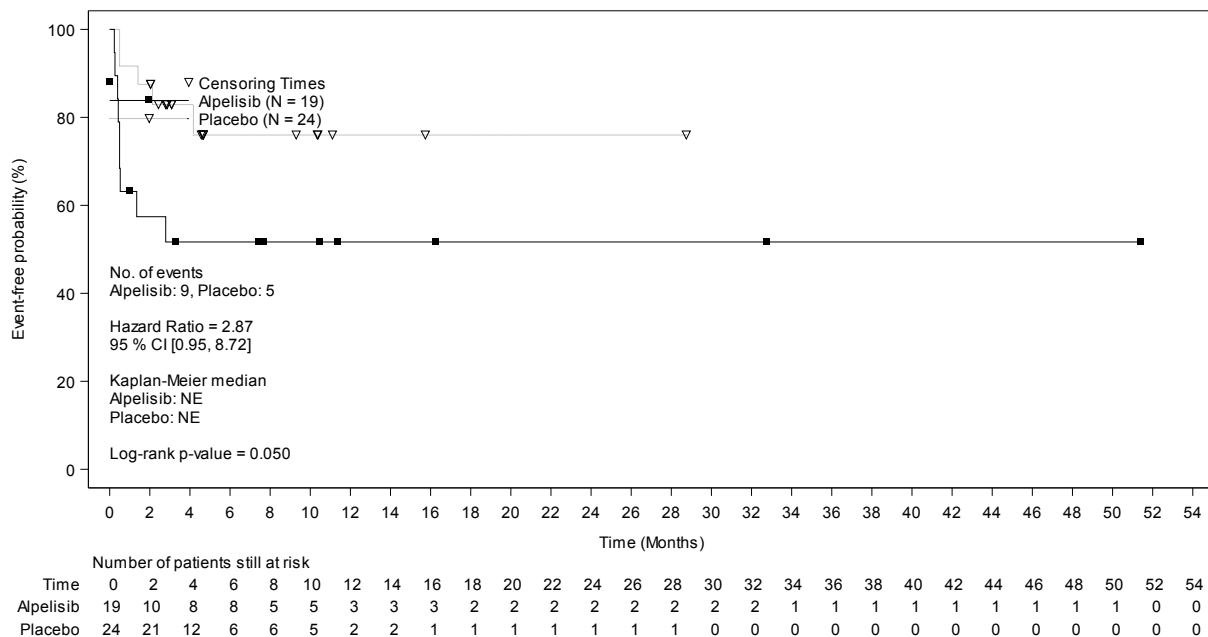


Abbildung 4-520: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Nordamerika“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

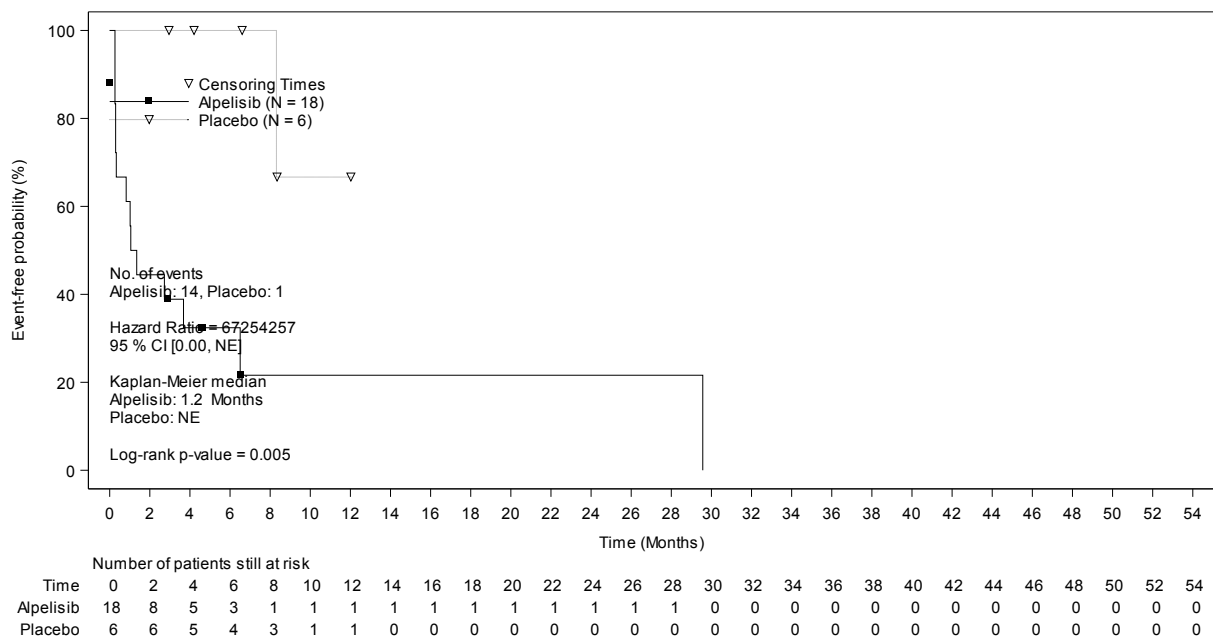


Abbildung 4-521: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Andere“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

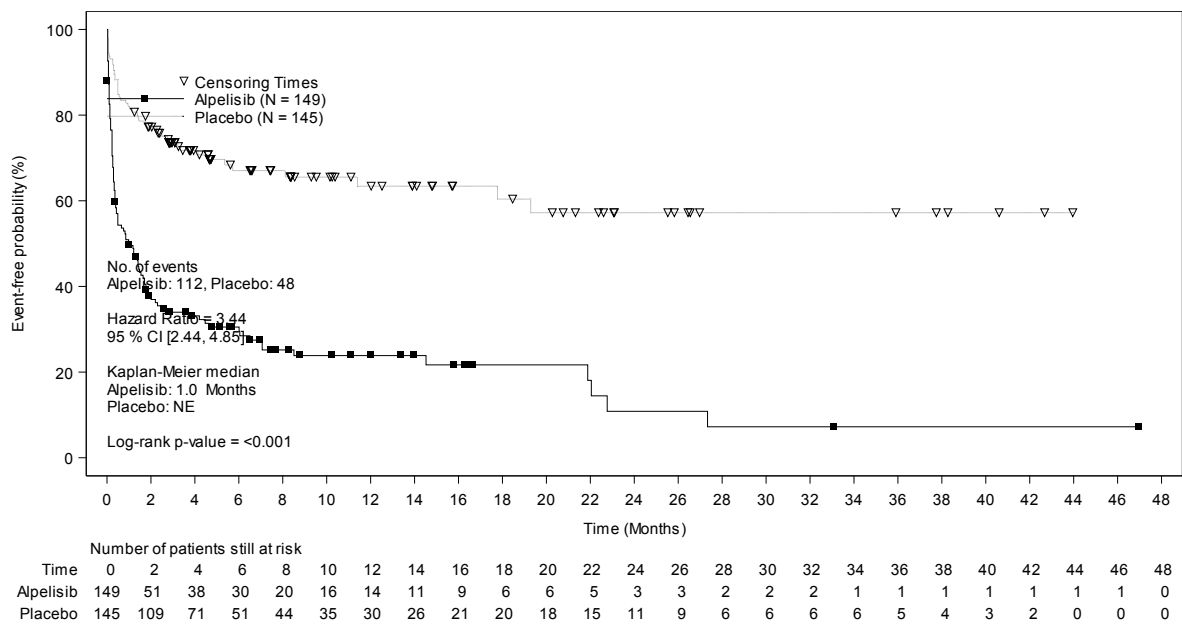


Abbildung 4-522: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Toxizität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Alter < 75 Jahre“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

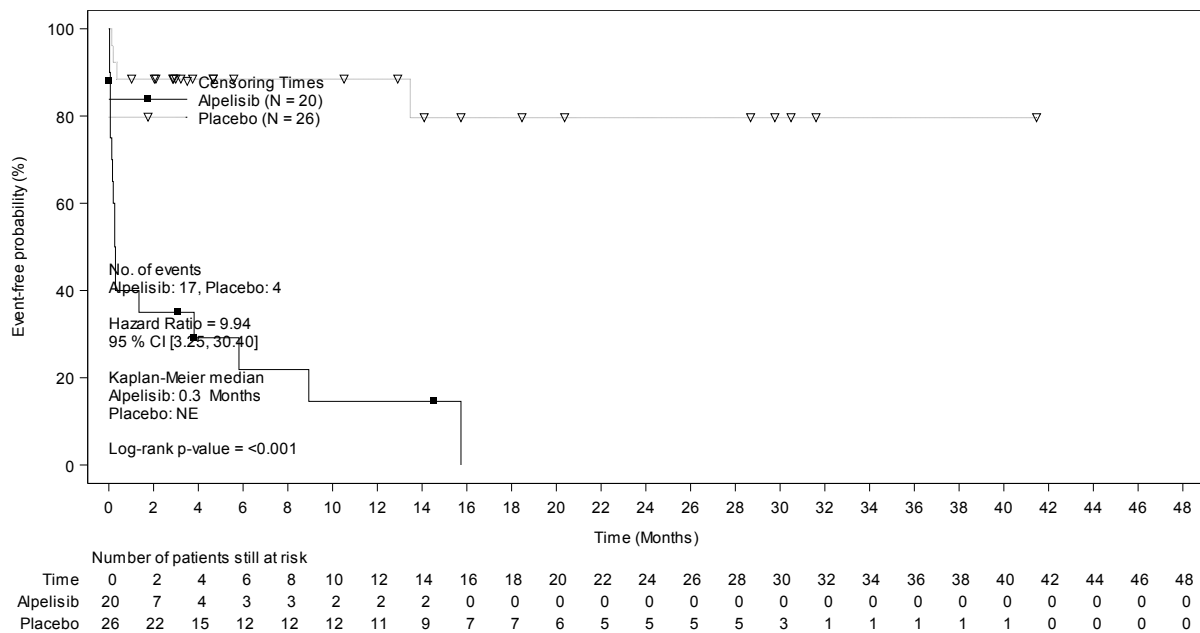


Abbildung 4-523: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Toxizität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Alter ≥ 75 Jahre“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

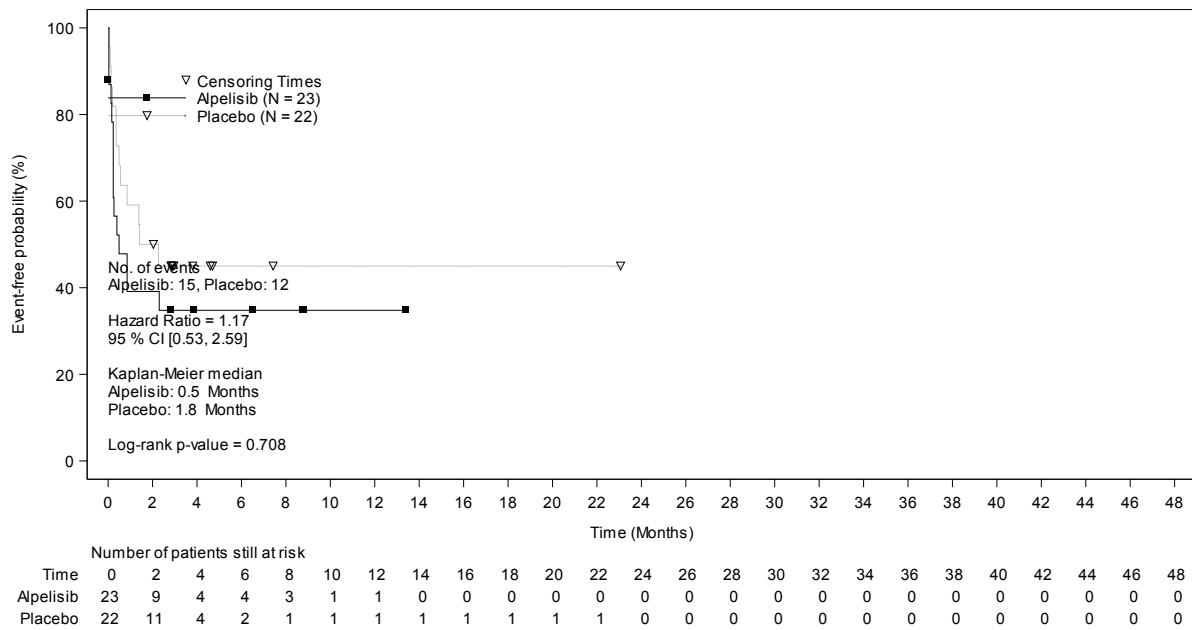


Abbildung 4-524: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Toxizität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Primäre endokrine Resistenz“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

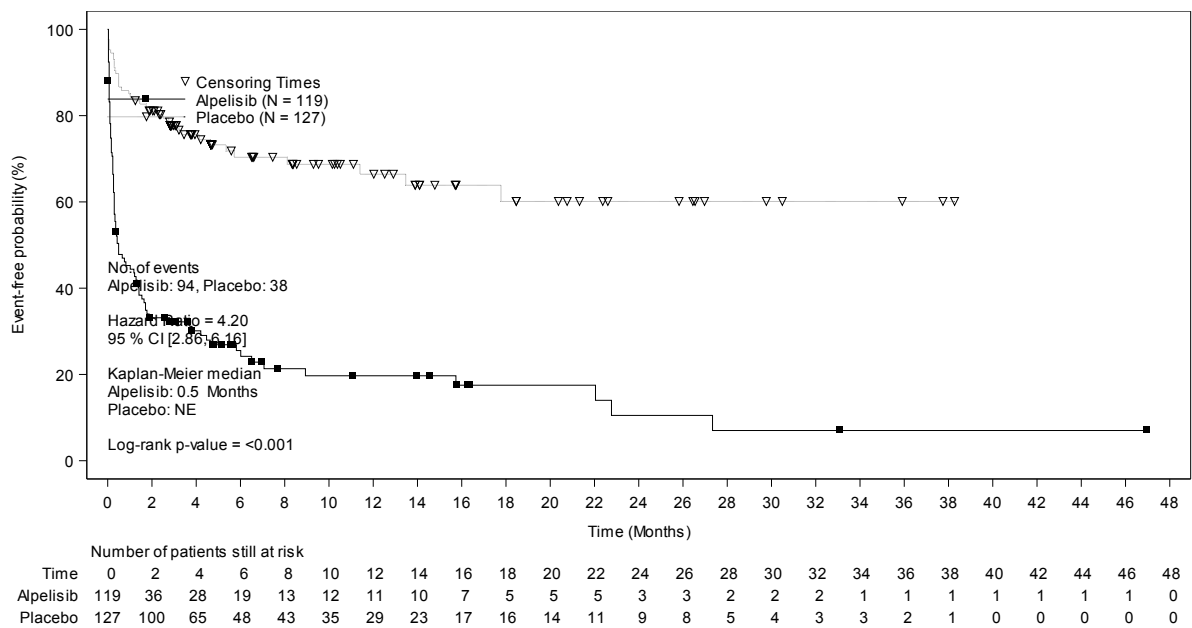


Abbildung 4-525: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Toxizität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Sekundäre Resistenz“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

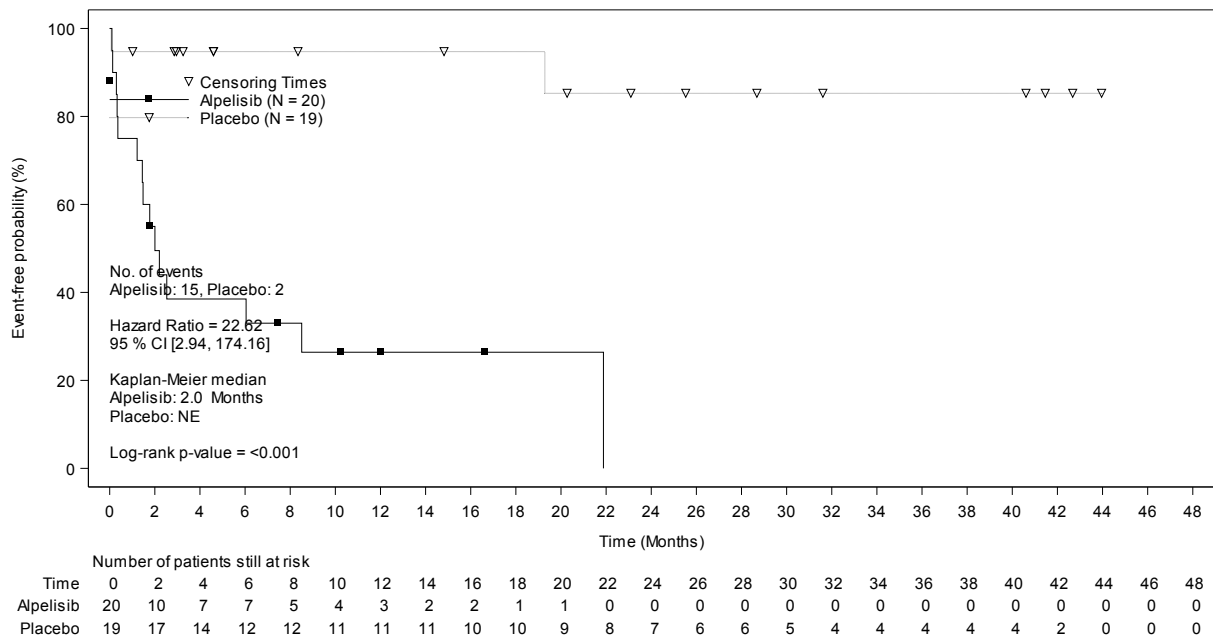


Abbildung 4-526: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Toxizität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Endokrin-sensitiv“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

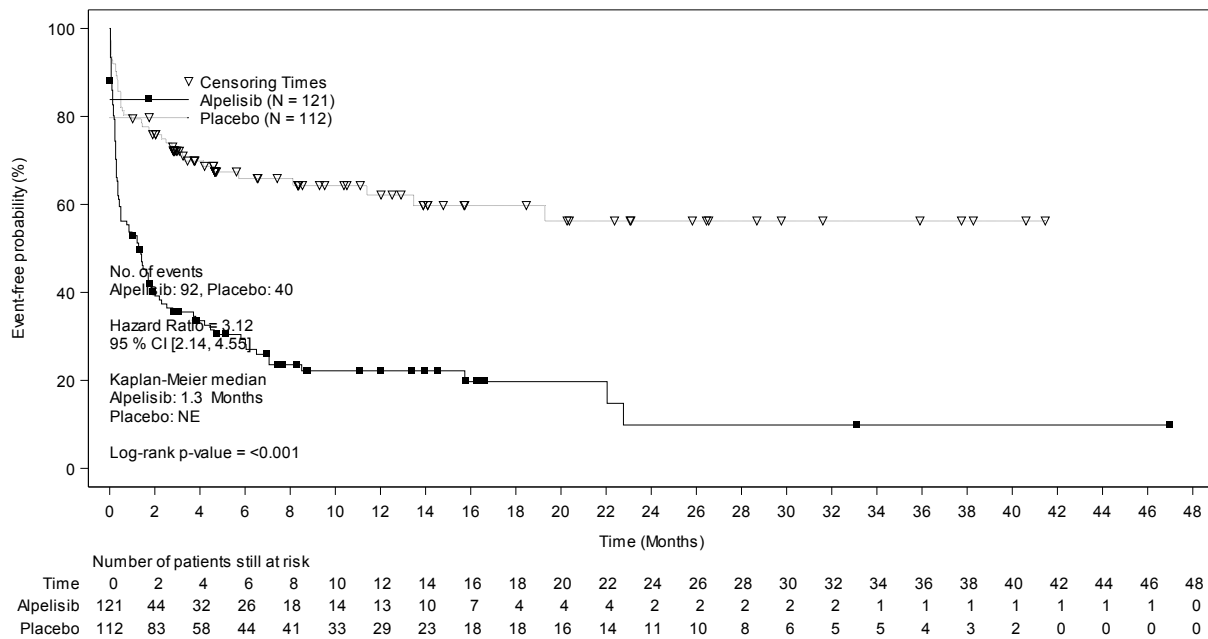


Abbildung 4-527: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Toxizität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Anzahl Metastasen-Lokalisationen < 3“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

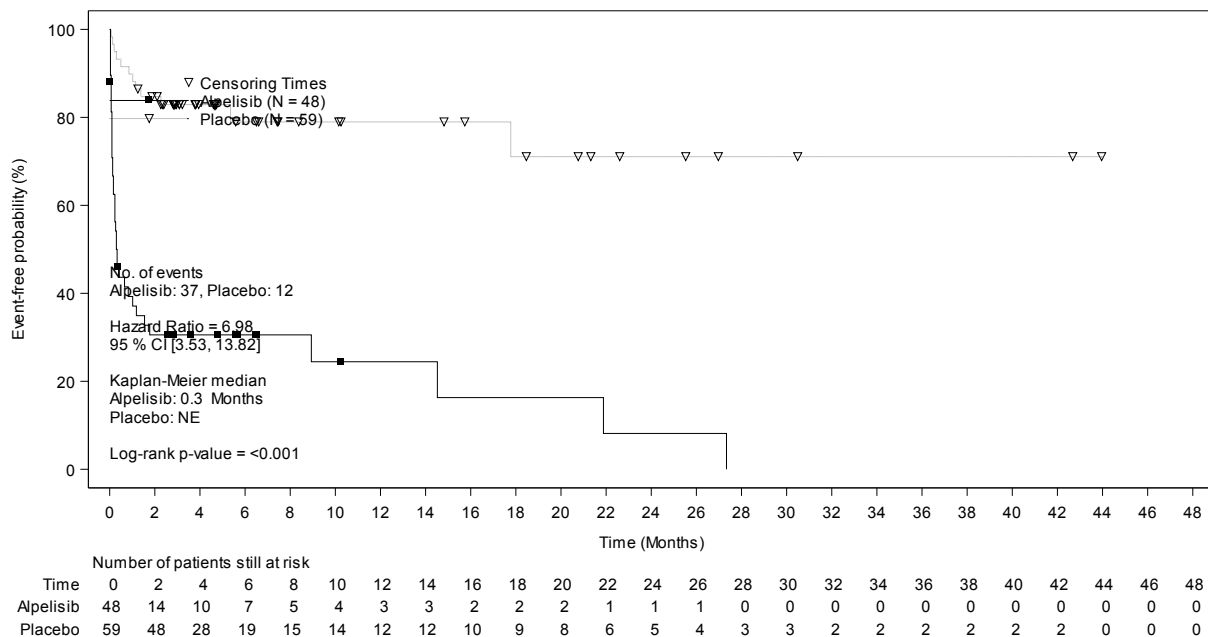


Abbildung 4-528: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Toxizität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Anzahl Metastasen-Lokalisationen ≥ 3“ (3. Datenschnitt 23. April 2020)

4.7.7.8 Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen – 3. Datenschnitt

Tabelle 4-124: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen zu Merkmalen mit signifikantem Interaktionsterm

Endpunkt [‡] Merkmal Datenschnitt 23. April 2020	IA-Test p-Wert*	Subgruppe	Alpelisib + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Placebo + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Alpelisib vs. Placebo HR [95%-KI] [†]	p- Wert [†]
Gesamtüberleben						
Kein Merkmal mit signifikantem Interaktionsterm						
Progressionsfreies Überleben (PFS)						
Vorherige Chemo- therapie	0,022	Adjuvant	56/78 (71,8)	69/84 (82,1)	0,58 [0,40; 0,83]	0,003
		Neoadjuvant	14/24 (58,3)	19/22 (86,4)	0,34 [0,16; 0,71]	0,002
		Keine	54/67 (80,6)	60/65 (92,3)	0,99 [0,68; 1,45]	0,98
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik**: EORTC QLQ-C30 Fatigue						
Lungen- und/oder Leber- metastasen	0,020	ja	21/84 (25,0)	28/86 (32,6)	0,64 [0,36; 1,14]	0,118
		nein	40/85 (47,1)	22/86 (25,6)	1,64 [0,97; 2,76]	0,064
Viszerale Erkrankung	0,040	ja	25/93 (26,9)	32/100 (32,0)	0,70 [0,41; 1,20]	0,183
		nein	36/76 (47,4)	18/72 (25,0)	1,66 [0,94; 2,94]	0,084
Lungen- metastasen	0,042	ja	12/57 (21,1)	22/68 (32,4)	0,61 [0,30; 1,24]	0,162
		nein	49/112 (43,8)	28/104 (26,9)	1,38 [0,86; 2,20]	0,187
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik**: EORTC QLQ-C30 Schmerzen						
Baseline- ECOG-PS	<0,001	0	28/112 (25,0)	14/113 (12,4)	1,67 [0,88; 3,17]	0,116
		1	10/56 (17,9)	23/58 (39,7)	0,34 [0,15; 0,74]	0,005
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik**: EORTC QLQ-C30 Appetitverlust						
Lungen- metastasen	0,019	ja	3/57 (5,3)	10/68 (14,7)	0,38 [0,10; 1,39]	0,127
		nein	8/112 (7,1)	1/104 (1,0)	6,27 [0,78; 50,21]	0,048
Progesteron- Rezeptorstatus	0,039	Positiv	8/120 (6,8)	4/132 (3,0)	1,99 [0,60; 6,62]	0,254
		Negativ	3/46 (6,5)	7/38 (18,4)	0,38 [0,10; 1,39]	0,127
Östrogen- und Progesteron- Rezeptorstatus	0,037	Beide positiv	8/118 (6,5)	4/132 (3,0)	2,05 [0,61; 6,81]	0,233
		Positiv/negativ	3/46 (6,5)	7/38 (18,4)	0,37 [0,09; 1,49]	0,137
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik**: EORTC QLQ-C30 Obstipation						
Baseline- ECOG-PS	0,025	0	5/112(4,5)	2/113 (1,8)	2,18 [0,42; 11,25]	0,340
		1	1/56 (1,8)	9/58 (15,5)	0,10 [0,01; 0,79]	0,007

Endpunkt [‡] Merkmal Datenschnitt 23. April 2020	IA-Test p-Wert*	Subgruppe	Alpelisib + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Placebo + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Alpelisib vs. Placebo HR [95%-KI] [†]	p- Wert [†]
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Stärkster Schmerz						
Vorherige Therapie mit CDK4/6- Inhibitor	0,047	Nein	39/160 (24,4)	29/161 (18,0)	1,51 [0,71; 1,87]	0,569
		Ja	1/9 (11,1)	4/11 (36,4)	0,16 [0,02; 1,43]	0,063
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Schweregrad-Index						
Baseline- ECOG-PS	0,008	0	40/112 (35,7)	22/113 (19,5)	1,51 [0,90; 2,55]	0,107
		1	18/56 (32,1)	24/58 (41,1)	0,53 [0,27; 1,04]	0,058
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Interferenz-Index						
Baseline- ECOG-PS	0,008	0	36/112 (32,1)	22/113 (19,5)	1,38 [0,81; 2,34]	0,219
		1	10/56 (17,9)	19/58 (32,8)	0,44 [0,19; 1,01]	0,043
Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands**: EQ-5D VAS: 7 Punkte-Kriterium						
Vorherige Therapie mit Tamoxifen	0,018	ja	15/60 (25,0)	19/62 (30,6)	0,46 [0,22; 0,95]	0,031
		nein	48/109 (44,0)	40/110 (35,5)	1,21 [0,79; 1,85]	0,402
Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands**: EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium						
Vorherige Chemo- therapie	0,021	Adjuvant	19/78 (24,4)	29/84 (34,5)	0,58 [0,32; 1,04]	0,059
		Neoadjuvant	8/24 (33,3)	8/22 (36,4)	0,45 [0,15; 1,32]	0,135
		Keine	27/67 (40,3)	19/65 (29,2)	1,84 [0,99; 3,41]	0,052
Vorherige Therapie mit Tamoxifen	0,007	ja	12/60 (20,0)	19/62 (30,6)	0,33 [0,15; 0,72]	0,004
		nein	42/109 (38,5)	37/110 (33,6)	1,17 [0,75; 1,82]	0,516
Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität**: EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion						
Baseline- ECOG-PS	0,019	0	35/112 (31,3)	26/113 (23,0)	1,11 [0,67; 1,86]	0,675
		1	15/56 (26,8)	26/58 (44,8)	0,48 [0,25; 0,94]	0,028
Lungen- und/oder Leber- metastasen	0,033	ja	18/84 (21,4)	31/85 (36,0)	0,49 [0,27; 0,88]	0,015
		nein	32/85 (37,6)	22/86 (25,6)	1,11 [0,64; 1,91]	0,697
Vorherige Therapie mit Tamoxifen	0,022	ja	11/60 (18,3)	17/62 (27,4)	0,36 [0,16; 0,79]	0,009
		nein	39/109 (35,8)	36/110 (32,7)	1,14 [0,66; 1,96]	0,635

Endpunkt [‡] Merkmal Datenschnitt 23. April 2020	IA-Test p-Wert*	Subgruppe	Alpelisib + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Placebo + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Alpelisib vs. Placebo HR [95%-KI] [†]	p- Wert [†]
Endokriner Status und Therapielinie	0,030	Erstlinie, endokrin resistent	21/68 (30,9)	25/70 (35,7)	0,69 [0,38; 1,24]	0,209
		Erstlinie, Endokrin sensitiv	7/20 (35,0)	2/19 (10,5)	2,72 [0,56; 13,13]	0,195
		Zweitlinie, Progress nach (neo-) adjuvanter Therapie und unter Erstlinie bei Metastasen	2/24 (8,3)	11/23 (47,8)	0,07 [0,01; 0,58]	0,002
		Zweitlinie, Progress nach Therapie bei Metastasen	16/41 (39,0)	12/45 (26,7)	1,47 [0,68; 3,20]	0,325
Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität**: EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion						
Baseline- ECOG-PS	<0,001	0	44/112 (39,3)	25/113 (22,1)	1,56 [0,95; 2,56]	0,071
		1	17/56 (30,4)	30/58 (51,7)	0,44 [0,23; 0,84]	0,011
Lungen- metastasen	0,037	ja	13/57 (22,8)	26/68 (38,2)	0,54 [0,28; 1,07]	0,072
		nein	48/112 (42,9)	30/104 (28,8)	1,21 [0,77; 1,92]	0,415
Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität**: EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion						
Baseline- ECOG-PS	0,039	0	42/112 (37,5)	24/113 (21,2)	1,44 [0,87; 2,39]	0,151
		1	17/56 (30,4)	24/58 (41,4)	0,58 [0,29; 1,13]	0,096
Lungen- metastasen	0,006	ja	11/57 (19,3)	24/68 (35,3)	0,49 [0,24; 0,99]	0,043
		nein	49/112 (43,8)	24/104 (23,1)	1,46 [0,89; 2,39]	0,134
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis						
Nur Knochen- metastasen	0,009	ja	42/42 (100)	33/35 (94,3)	1,49 [0,93; 2,40]	0,091
		Nein	126/127 (99,2)	122/136 (89,7)	2,95 [2,22; 3,91]	<0,001
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Erkrankungen des Nervensystems						
Ethnie	0,015	Weiß	51/117 (43,6)	29/108 (26,9)	1,51 [0,95; 2,39]	0,074
		Asiatisch	18/34 (52,9)	6/40 (15,0)	5,02 [1,94; 13,01]	<0,001
		Schwarz/afro- amerikanisch	1/1 (100)	3/3 (100)	k. A.	k. A.
		Andere	5/17 (29,4)	10/20 (50,0)	0,55 [0,18; 1,70]	0,293
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Psychiatrische Störungen						

Endpunkt [‡] Merkmal Datenschnitt 23. April 2020	IA-Test p-Wert*	Subgruppe	Alpelisib + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Placebo + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Alpelisib vs. Placebo HR [95%-KI] [†]	p- Wert [†]
Nur Knochen- metastasen	0,030	ja	10/42 (23,8)	9/35 (25,7)	0,78 [0,32; 1,93]	0,595
		nein	25/127 (19,7)	9/136 (6,6)	2,96 [1,36; 6,43]	0,004
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Augenerkrankungen						
Lungen- metastasen	0,039	ja	6/57 (10,5)	8/68 (11,8)	0,76 [0,26; 2,20]	0,606
		nein	24/112 (21,4)	6/103 (5,8)	3,62 [1,48; 8,86]	0,003
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Baseline- ECOG-PS	0,026	0	79/112 (70,5)	52/113 (46,0)	2,06 [1,45; 2,93]	<0,001
		1	31/56 (55,4)	30/57 (52,6)	1,14 [0,67; 1,92]	0,626
PIK3CA- Mutation	0,035	E542K	8/20 (40,0)	16/29 (55,4)	0,75 [0,32; 1,78]	0,517
		E545X	31/45 (68,9)	20/43 (46,5)	2,04 [1,15; 3,61]	0,012
		H1047X	63/92 (68,5)	37/80 (46,3)	1,97 [1,30; 3,00]	0,001
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Untersuchungen						
Endokrin- resistent vs. - sensitiv	0,040	Primär resistent	10/23 (43,5)	10/22 (45,5)	0,84 [0,33; 2,18]	0,715
		Sekundär resistent	69/119 (58,0)	31/127 (24,4)	2,91 [1,90; 4,46]	<0,001
		Sensitiv	11/20 (55,0)	3/19 (15,8)	4,41 [1,21; 16,01]	0,014
Progesteron- Rezeptorstatus	0,042	Positiv	62/120 (51,7)	38/131 (29,0)	1,97 [1,31; 2,96]	<0,001
		Negativ	30/46 (65,2)	6/38 (15,8)	5,77 [2,35; 14,14]	<0,001
Östrogen- und Progesteron- Rezeptorstatus	0,042	Beide positiv	61/118 (51,7)	38/131 (29,0)	1,96 [1,31; 2,95]	<0,001
		Positiv/negativ	30/46 (65,2)	6/38 (15,8)	5,77 [2,35; 14,14]	<0,001
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Alter	0,038	< 75 Jahre	119/149 (79,9)	42/145 (29,0)	4,64 [3,24; 6,64]	<0,001
		≥ 75 Jahre	18/20 (90,0)	4/26 (15,4)	25,54 [5,76; 113,37]	<0,001
Region	0,002	Europa	64/86 (74,4)	22/86 (25,6)	4,67 [2,85; 7,64]	<0,001
		Asien	31/32 (96,9)	6/38 (15,8)	14,60 [5,91; 36,11]	<0,001
		Lateinamerika	11/14 (78,6)	3/17 (17,6)	6,40 [1,71; 23,97]	0,002
		Nordamerika	16/19 (84,2)	13/24 (54,2)	2,25 [1,01; 5,01]	0,040
		Andere	15/18 (83,3)	2/6 (33,3)	8,45 [1,07; 67,00]	0,017
Vorherige Therapie mit Tamoxifen	0,034	ja	43/60 (71,7)	18/61 (29,5)	3,18 [1,83; 5,54]	<0,001
		nein	94/109 (86,2)	28/110 (25,5)	7,63 [4,88; 11,91]	<0,001

Endpunkt [‡] Merkmal Datenschnitt 23. April 2020	IA-Test p-Wert*	Subgruppe	Alpelisib + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Placebo + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Alpelisib vs. Placebo HR [95%-KI] [†]	p- Wert [†]
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Hyperglykämie						
Region	0,042	Europa	55/86 (64,0)	6/86 (7,0)	13,99 [5,99; 32,65]	<0,001
		Asien	25/32 (78,1)	2/38 (5,3)	24,04 [5,65; 102,37]	<0,001
		Lateinamerika	11/14 (78,6)	1/17 (5,9)	17,42 [2,17; 139,52]	<0,001
		Nordamerika	9/19 (47,4)	5/24 (20,8)	2,87 [0,95; 8,72]	0,0504
		Andere	13/18 (72,2)	1/6 (16,7)	7,35 [0,91; 59,30]	0,031
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Übelkeit						
Endokrin- resistent vs. - sensitiv	0,033	Primär resistent	8/23 (34,8)	8/22 (36,4)	0,74 [0,26; 2,16]	0,580
		Sekundär resistent	65/119 (54,6)	26/127 (20,5)	3,37 [2,13; 5,32]	<0,001
		Sensitiv	7/20 (35,0)	1/19 (5,3)	7,28 [0,89; 59,50]	0,030
Anzahl Metastasen- Lokalisationen	0,006	< 3	55/121 (45,5)	29/112 (25,9)	2,01 [1,28; 3,16]	0,002
		≥ 3	27/48 (56,3)	6/59 (10,2)	8,40 [3,22; 21,90]	<0,001
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Appetitabnahme						
Baseline- ECOG-PS	0,043	0	36/112(32,1)	4/113 (3,5)	9,79 [3,48; 27,53]	<0,001
		1	21/56 (37,5)	9/57 (15,8)	2,55 [1,16; 5,64]	0,017
Endokrin- resistent vs. - sensitiv	0,041	Primär resistent	5/23 (21,7)	4/22 (18,2)	1,04 [0,27; 3,95]	0,970
		Sekundär resistent	43/119 (36,1)	7/127 (5,5)	7,59 [3,40; 16,94]	<0,001
		Sensitiv	5/20 (25,0)	2/19 (10,5)	2,28 [0,44; 11,82]	0,313
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Exanthem/Hautausschlag						
Vorherige Therapie mit CDK4/6- Inhibitor	0,036	ja	4/9 (44,4)	3/11 (27,3)	1,38 [0,31; 6,22]	0,672
		nein	65/160 (40,6)	9/160 (5,6)	8,83 [4,40; 17,75]	<0,001
Viszerale Erkrankung	0,024	ja	44/93 (47,3)	4/99 (4,0)	15,07 [5,39; 42,14]	<0,001
		nein	25/76 (32,9)	8/72 (11,1)	3,44 [1,55; 7,64]	0,001
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe						
Alter	0,025	< 65 Jahre	52/95 (54,7)	14/88 (15,9)	4,18 [2,31; 7,58]	<0,001
		≥ 65 Jahre	45/74 (60,8)	6/83 (7,2)	12,44 [5,28; 29,29]	<0,001

Endpunkt [‡] Merkmal Datenschnitt 23. April 2020	IA-Test p-Wert*	Subgruppe	Alpelisib + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Placebo + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Alpelisib vs. Placebo HR [95%-KI] [†]	p- Wert [†]
Viszerale Erkrankung	0,010	ja	52/93 (55,9)	5/99 (5,1)	16,70 [6,59; 42,29]	<0,001
		nein	45/76 (59,2)	15/72 (20,8)	3,95 [2,19; 7,12]	<0,001
Lungen- und/oder Leber- metastasen	0,029	ja	43/84 (51,2)	3/85 (3,5)	19,23 [5,95; 62,16]	<0,001
		nein	54/85 (63,5)	17/86 (19,8)	4,59 [2,65; 7,96]	<0,001
Leber- metastasen	0,022	ja	31/49 (63,3)	1/53 (1,9)	46,52 [6,33; 342,01]	<0,001
		nein	66/120 (55,0)	19/118 (16,1)	4,75 [2,84; 7,94]	<0,001
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Aspartat-Aminotransferase erhöht						
Baseline- ECOG-PS	0,013	0	18/112 (16,1)	4/113 (3,5)	4,65 [1,61; 14,11]	0,002
		1	1/56 (1,8)	4/57 (7,0)	0,00 [0,00; n.e.]	0,047
Viszerale Erkrankung	0,036	ja	7/93 (7,5)	7/99 (7,1)	0,94 [0,33; 2,73]	0,916
		nein	12/76 (15,8)	1/72 (1,4)	11,09 [1,44; 85,15]	0,005
Lungen- und/ oder Leber- metastasen	0,036	Ja	6/84 (7,1)	6/85 (7,1)	0,91 [0,29; 2,85]	0,870
		nein	13/85 (15,3)	2/86 (2,3)	6,14 [1,38; 27,23]	0,006
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Progesteron- Rezeptorstatus	0,031	Positiv	20/120 (16,7)	1/131 (0,8)	23,18 [3,11; 172,77]	<0,001
		Negativ	3/46 (6,5)	2/38 (5,3)	1,31 [0,22; 7,82]	0,770
Östrogen- und Progesteron- Rezeptorstatus	0,033	Beide positiv	19/118 (16,1)	1/131 (0,8)	22,30 [2,98; 166,65]	<0,001
		Positiv/negativ	3/46 (6,5)	2/38 (5,3)	1,31 [0,22; 7,82]	0,770
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Hyperglykämie						
Region	0,046	Europa	56/86 (65,1)	8/86 (9,3)	10,33 [4,90; 21,78]	<0,001
		Asien	26/32 (81,3)	2/38 (5,3)	27,43 [6,43; 117,09]	<0,001
		Lateinamerika	11/14 (78,6)	1/17 (5,9)	17,42 [2,17; 139,52]	<0,001
		Nordamerika	9/19 (47,4)	5/24 (20,8)	2,87 [0,95; 8,72]	0,0504
		Andere	14/18 (77,8)	1/6 (16,7)	n.i.	0,005
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Gastrointestinale Toxizität						
Alter	0,036	< 75 Jahre	112/149 (75,2)	48/145 (33,1)	3,44 [2,44; 4,85]	<0,001

Endpunkt [‡] Merkmal Datenschnitt 23. April 2020	IA-Test p-Wert*	Subgruppe	Alpelisib + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Placebo + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Alpelisib vs. Placebo HR [95%-KI] [†]	p- Wert [†]
		≥ 75 Jahre	17/20 (85,0)	4/26 (15,4)	9,94 [3,25; 30,40]	<0,001
Endokrin- resistent vs. - sensitiv	0,012	Primär resistent	15/23 (65,2)	12/22 (54,5)	1,17 [0,53; 2,59]	0,708
		Sekundär resistent	94/119 (79,0)	38/127 (29,9)	4,20 [2,86; 6,16]	<0,001
		Sensitiv	15/20 (75,0)	2/19 (10,5)	22,62 [2,94; 174,16]	<0,001
Anzahl Metastasen- Lokalisationen	0,032	< 3	92/121 (76,0)	40/112 [35,7]	3,12 [2,14; 4,55]	<0,001
		≥ 3	37/48 (77,1)	12/59 (20,3)	6,98 [3,53; 13,82]	<0,001

* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable

** Eine Zunahme (EORTC QLQ-C30) oder Abnahme (EQ-5D VAS) des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.

† HR und das dazugehörige 95 %-KI für Alpelisib versus Placebo basierend auf Wald-Test zum Cox-Regressionmodell; p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test. Cox-Regression und Logrank-Test jeweils stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).[‡] Dargestellt sind Ergebnisse aus Subgruppenanalysen zu Merkmalen mit einem Interaktions-p-Wert < 0,05.

Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; n.i., nicht sinnvoll interpretierbar; SOC, System Organ Class

Tabelle 4-125: Übersicht zu Subgruppenanalysen bzgl. des Merkmals Baseline-ECOG-PS

Endpunkt [‡] Merkmal 3. Datenschnitt 23. April 2020	IA-Test p-Wert*	Sub- gruppe	Alpelisib + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %)	Placebo + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %)	Alpelisib vs. Placebo HR [95%-KI] [†]	p- Wert [†]
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik**: EORTC QLQ-C30 Schmerzen						
Baseline- ECOG-PS	<0,001	0	28/112 (25,0)	14/113 (12,4)	1,67 [0,88; 3,17]	0,116
		1	10/56 (17,9)	23/58 (39,7)	0,34 [0,15; 0,74]	0,005
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik**: EORTC QLQ-C30 Obstipation						
Baseline- ECOG-PS	0,025	0	5/112(4,5)	2/113 (1,8)	2,18 [0,42; 11,25]	0,340
		1	1/56 (1,8)	9/58 (15,5)	0,10 [0,01; 0,79]	0,007
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Schweregrad-Index						
Baseline- ECOG-PS	0,008	0	40/112 (35,7)	22/113 (19,5)	1,51 [0,90; 2,55]	0,107
		1	18/56 (32,1)	24/58 (41,1)	0,53 [0,27; 1,04]	0,058
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Interferenz-Index						
Baseline- ECOG-PS	0,008	0	36/112 (32,1)	22/113 (19,5)	1,38 [0,81; 2,34]	0,219
		1	10/56 (17,9)	19/58 (32,8)	0,44 [0,19; 1,01]	0,043
Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität**: EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion						
Baseline- ECOG-PS	0,019	0	35/112 (31,3)	26/113 (23,0)	1,11 [0,67; 1,86]	0,675
		1	15/56 (26,8)	26/58 (44,8)	0,48 [0,25; 0,94]	0,028
Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität**: EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion						
Baseline- ECOG-PS	<0,001	0	44/112 (39,3)	25/113 (22,1)	1,56 [0,95; 2,56]	0,071
		1	17/56 (30,4)	30/58 (51,7)	0,44 [0,23; 0,84]	0,011
Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität**: EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion						
Baseline- ECOG-PS	0,039	0	42/112 (37,5)	24/113 (21,2)	1,44 [0,87; 2,39]	0,151
		1	17/56 (30,4)	24/58 (41,4)	0,58 [0,29; 1,13]	0,096
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Baseline- ECOG-PS	0,026	0	79/112 (70,5)	52 /113(46,0)	2,06 [1,45; 2,93]	<0,001
		1	31/56 (55,4)	30/57 (52,6)	1,14 [0,67; 1,92]	0,626
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Appetitabnahme						
Baseline- ECOG-PS	0,048	0	36/112(32,1)	4/113 (3,5)	9,79 [3,48; 27,53]	<0,001
		1	21/56 (37,5)	9/57 (15,8)	2,55 [1,16; 5,64]	0,017
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Aspartat-Aminotransferase erhöht						
Baseline- ECOG-PS	0,013	0	18/112 (16,1)	4/113 (3,5)	4,65 [1,57; 13,76]	0,002
		1	1/56 (1,8)	4/57 (7,0)	Keine Angabe	n.s.

Endpunkt[‡] Merkmal	IA-Test p-Wert*	Sub- gruppe	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant	Alpelisib vs. Placebo	p- Wert[†]
3. Datenschnitt 23. April 2020			Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %)	Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %)	HR [95%-KI][†]	
<p>* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable</p> <p>** Eine Zunahme (EORTC QLQ-C30) des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.</p> <p>† HR und das dazugehörige 95 %-KI für Alpelisib versus Placebo basierend auf Wald-Test zum Cox-Regressionsmodell; p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test. Cox-Regression und Logrank-Test jeweils stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).[‡] Dargestellt sind Ergebnisse aus Subgruppenanalysen, bei denen ein Interaktions-p-Wert < 0,05.</p> <p>Abkürzungen: BPI-SF, Brief Pain Index – Short Form; ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; n.s., nicht significant; PT, Preferred Term; SOC, System Organ Class</p>						

4.7.8 Subgruppenanalysen zu Merkmalen ohne signifikanten Interaktionsterm (3. Datenschnitt)

4.7.8.1 Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben (OS) – 3. Datenschnitt

Table 11.1-2.i
Stratified log-rank test and Cox regression model for OS (months), comparison of treatment with control in subgroup i
(Full Analysis Set, PIK3CA mutant cohort)

	Event/N (%)	Stratified Log-rank Test		Cox Model	
		Median Time (95% CI) (months) (3)	p-value (4)	Hazard Ratio (5)	95% CI
Lung and/or Liver metastases (Present)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	47/ 84 (56.0)	37.2 (28.68,43.63)	0.051	0.68	(0.46,1.00)
Placebo qd + Fulv	58/ 86 (67.4)	22.8 (18.99,26.78)			
Lung and/or Liver metastases (Absent)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	40/ 85 (47.1)	46.3 (34.10,NE)	0.485	1.18	(0.74,1.86)
Placebo qd + Fulv	36/ 86 (41.9)	43.7 (35.48,NE)			
Presence of lung metastases (Yes)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	32/ 57 (56.1)	38.1 (22.80,43.76)	0.553	0.87	(0.54,1.39)
Placebo qd + Fulv	39/ 68 (57.4)	25.8 (18.99,NE)			
Presence of lung metastases (No)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	55/112 (49.1)	41.5 (31.87,50.43)	0.580	0.90	(0.62,1.31)
Placebo qd + Fulv	55/104 (52.9)	34.6 (28.98,43.70)			

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

	Event/N (%)	Stratified Log-rank Test		Cox Model	
		Median Time (95% CI) (months) (3)	p-value (4)	Hazard Ratio (5)	95% CI
Presence of liver metastases (Yes)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	33/ 49 (67.3)	28.7 (17.81,37.16)	0.120	0.69	(0.43,1.10)
Placebo qd + Fulv	42/ 54 (77.8)	22.2 (15.38,25.59)			
Presence of liver metastases (No)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	54/120 (45.0)	43.8 (37.22,50.43)	0.970	0.99	(0.68,1.46)
Placebo qd + Fulv	52/118 (44.1)	43.7 (34.63,NE)			
Bone lesions only (Yes)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	19/ 42 (45.2)	46.3 (31.87,50.43)	0.139	1.74	(0.83,3.68)
Placebo qd + Fulv	12/ 35 (34.3)	NE (37.68,NE)			
Bone lesions only (No)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	68/127 (53.5)	38.1 (31.64,43.63)	0.109	0.76	(0.55,1.06)
Placebo qd + Fulv	82/137 (59.9)	26.9 (22.80,34.50)			
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 9 (77.8)	29.8 (6.67,38.21)	0.507	0.67	(0.21,2.18)
Placebo qd + Fulv	9/ 11 (81.8)	12.9 (2.46,34.60)			
Prior CDK4/6 inhibitor (No prior use)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	80/160 (50.0)	41.0 (34.43,46.29)	0.371	0.87	(0.64,1.18)
Placebo qd + Fulv	85/161 (52.8)	34.5 (27.83,43.70)			
PTEN loss of expression (Yes)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 6 (33.3)	NE (28.68,NE)	0.152	0.33	(0.07,1.59)
Placebo qd + Fulv	12/ 14 (85.7)	24.7 (8.41,30.52)			
PTEN loss of expression (No)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	85/163 (52.1)	38.2 (32.20,44.85)	0.761	0.95	(0.70,1.30)
Placebo qd + Fulv	81/157 (51.6)	34.6 (27.83,46.16)			
Age (<65 Years)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	51/ 95 (53.7)	41.5 (31.87,46.29)	0.426	0.85	(0.57,1.27)
Placebo qd + Fulv	49/ 89 (55.1)	30.6 (22.80,43.17)			

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

	Event/N (%)	Stratified Log-rank Test		Cox Model	
		Median Time (95% CI) (months) (3)	p-value (4)	Hazard Ratio (5)	95% CI
Age (>=65 Years)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	36/ 74 (48.6)	39.3 (29.63,NE)	0.386	0.82	(0.52,1.29)
Placebo qd + Fulv	45/ 83 (54.2)	31.7 (26.45,46.65)			
Age (<75 Years)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	76/149 (51.0)	40.6 (34.43,46.29)	0.466	0.89	(0.64,1.22)
Placebo qd + Fulv	78/146 (53.4)	34.6 (28.98,43.17)			
Age (>=75 Years)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	11/ 20 (55.0)	29.6 (14.55,46.78)	0.498	0.76	(0.34,1.70)
Placebo qd + Fulv	16/ 26 (61.5)	23.0 (13.17,46.16)			
Race (Asian)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/ 34 (44.1)	35.1 (29.08,NE)	0.416	1.35	(0.65,2.77)
Placebo qd + Fulv	17/ 40 (42.5)	43.7 (31.24,NE)			
Race (White)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	61/117 (52.1)	39.3 (32.20,46.29)	0.130	0.76	(0.53,1.09)
Placebo qd + Fulv	62/109 (56.9)	29.3 (22.80,35.48)			
Race (Other)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/ 17 (58.8)	37.2 (18.07,43.63)	0.776	0.88	(0.37,2.12)
Placebo qd + Fulv	12/ 20 (60.0)	23.0 (17.35,NE)			
Region (Europe)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	49/ 86 (57.0)	37.2 (29.67,46.29)	0.536	0.88	(0.59,1.32)
Placebo qd + Fulv	48/ 87 (55.2)	30.5 (23.03,41.30)			
Region (North America)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 19 (42.1)	41.5 (32.16,NE)	0.047	0.41	(0.17,1.01)
Placebo qd + Fulv	17/ 24 (70.8)	20.6 (12.78,37.68)			
Region (Asia)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/ 32 (43.8)	NE (19.35,NE)	0.433	1.35	(0.64,2.85)
Placebo qd + Fulv	16/ 38 (42.1)	43.7 (31.24,NE)			

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

	Event/N (%)	Stratified Log-rank Test		Cox Model	
		Median Time (95% CI) (months) (3)	p-value (4)	Hazard Ratio (5)	95% CI
Region (Latin America)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 14 (50.0)	38.1 (18.86,41.89)	0.641	0.76	(0.23,2.46)
Placebo qd + Fulv	8/ 17 (47.1)	NE (8.41,NE)			
Region (Other)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 18 (50.0)	NE (16.82,NE)	0.414	0.60	(0.17,2.09)
Placebo qd + Fulv	5/ 6 (83.3)	21.5 (10.25,35.71)			
ECOG performance status (0)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	52/112 (46.4)	43.6 (36.60,50.43)	0.460	0.86	(0.59,1.27)
Placebo qd + Fulv	56/113 (49.6)	38.8 (29.04,NE)			
ECOG performance status (1)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	35/ 56 (62.5)	29.7 (18.14,41.46)	0.271	0.77	(0.47,1.23)
Placebo qd + Fulv	38/ 58 (65.5)	25.2 (18.60,30.82)			
Endocrine status (Primary resistant)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/ 23 (65.2)	30.2 (16.56,41.89)	0.225	0.62	(0.29,1.35)
Placebo qd + Fulv	16/ 22 (72.7)	19.0 (6.80,30.62)			
Endocrine status (Secondary resistant)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	63/119 (52.9)	37.2 (31.64,44.85)	0.620	0.92	(0.65,1.29)
Placebo qd + Fulv	71/127 (55.9)	31.7 (26.78,38.80)			
Endocrine status (Sensitive)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 20 (25.0)	NE (48.62,NE)	0.777	0.82	(0.22,3.14)
Placebo qd + Fulv	4/ 19 (21.1)	NE (NE,NE)			
Line of adv. anti-cancer treatment (First line)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	41/ 88 (46.6)	41.9 (34.10,NE)	0.253	0.78	(0.51,1.19)
Placebo qd + Fulv	49/ 89 (55.1)	34.5 (24.25,46.65)			
Line of adv. anti-cancer treatment (Second line)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	44/ 79 (55.7)	37.2 (25.63,43.76)	0.752	0.93	(0.61,1.43)
Placebo qd + Fulv	44/ 82 (53.7)	31.2 (25.92,43.17)			

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

	Event/N (%)	Stratified Log-rank Test		Cox Model	
		Median Time (95% CI) (months) (3)	p-value (4)	Hazard Ratio (5)	95% CI
Prior chemotherapy use (Adjuvant)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	37/ 78 (47.4)	43.6 (32.79,NE)	0.105	0.69	(0.44,1.08)
Placebo qd + Fulv	45/ 84 (53.6)	34.5 (25.17,43.70)			
Prior chemotherapy use (Neoadjuvant)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 24 (37.5)	NE (29.67,NE)	0.087	0.47	(0.19,1.14)
Placebo qd + Fulv	12/ 22 (54.5)	30.6 (8.41,NE)			
Prior chemotherapy use (No Prior Use)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	41/ 67 (61.2)	34.4 (22.31,40.61)	0.272	1.29	(0.82,2.05)
Placebo qd + Fulv	36/ 65 (55.4)	31.7 (25.76,NE)			
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 20 (25.0)	NE (48.62,NE)	0.777	0.82	(0.22,3.14)
Placebo qd + Fulv	4/ 19 (21.1)	NE (NE,NE)			
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine resistant)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	36/ 68 (52.9)	34.4 (29.63,43.63)	0.343	0.81	(0.52,1.26)
Placebo qd + Fulv	45/ 70 (64.3)	26.9 (18.96,38.80)			
Endocr. Status & Line of Therapy (2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/ 24 (41.7)	39.3 (28.68,NE)	0.923	0.95	(0.37,2.44)
Placebo qd + Fulv	10/ 23 (43.5)	34.6 (18.99,NE)			
Endocr. Status & Line of Therapy (2L: PD post metastatic Tx only)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	26/ 41 (63.4)	29.8 (19.35,46.29)	0.855	1.05	(0.60,1.86)
Placebo qd + Fulv	25/ 45 (55.6)	29.6 (22.37,NE)			
Prior Tamoxifen use (Yes)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	28/ 60 (46.7)	43.8 (38.21,50.43)	0.037	0.56	(0.32,0.97)
Placebo qd + Fulv	33/ 62 (53.2)	31.4 (26.22,41.30)			
Prior Tamoxifen use (No)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	59/109 (54.1)	35.1 (29.34,41.46)	0.698	0.93	(0.65,1.34)
Placebo qd + Fulv	61/110 (55.5)	31.2 (23.43,46.16)			

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

	Event/N (%)	Stratified Log-rank Test		Cox Model	
		Median Time (95% CI) (months) (3)	p-value (4)	Hazard Ratio (5)	95% CI
Progesterone receptor status (Positive)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	57/120 (47.5)	43.6 (35.09,46.78)	0.162	0.78	(0.55,1.11)
Placebo qd + Fulv	74/132 (56.1)	31.4 (26.78,41.30)			
Progesterone receptor status (Negative)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	28/ 46 (60.9)	34.1 (25.63,41.89)	0.820	1.07	(0.58,1.99)
Placebo qd + Fulv	18/ 38 (47.4)	35.7 (21.91,NE)			
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	56/118 (47.5)	43.6 (34.43,48.62)	0.188	0.79	(0.55,1.12)
Placebo qd + Fulv	74/132 (56.1)	31.4 (26.78,41.30)			
Estr. & Porgest. receptor status (Positive negative)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	28/ 46 (60.9)	34.1 (25.63,41.89)	0.820	1.07	(0.58,1.99)
Placebo qd + Fulv	18/ 38 (47.4)	35.7 (21.91,NE)			
Number of metastatic sites (<3)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	53/121 (43.8)	44.8 (39.26,50.43)	0.252	0.80	(0.55,1.17)
Placebo qd + Fulv	57/113 (50.4)	37.7 (29.63,NE)			
Number of metastatic sites (>=3)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	34/ 48 (70.8)	22.3 (18.14,34.43)	0.664	1.11	(0.69,1.80)
Placebo qd + Fulv	37/ 59 (62.7)	22.8 (16.33,30.62)			
Visceral disease (Yes)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	54/ 93 (58.1)	35.1 (24.51,40.97)	0.119	0.75	(0.51,1.08)
Placebo qd + Fulv	65/100 (65.0)	23.0 (20.57,28.45)			
Visceral disease (No)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	33/ 76 (43.4)	48.6 (34.89,NE)	0.554	1.17	(0.70,1.94)
Placebo qd + Fulv	29/ 72 (40.3)	46.7 (36.57,NE)			
PIK3CA Mutation (E542K)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/ 20 (70.0)	34.1 (7.62,43.76)	0.401	1.42	(0.63,3.20)
Placebo qd + Fulv	14/ 29 (48.3)	46.7 (21.45,NE)			

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

	Event/N (%)	Stratified Log-rank Test		Cox Model	
		Median Time (95% CI) (months) (3)	p-value (4)	Hazard Ratio (5)	95% CI
PIK3CA Mutation (E5452)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	21/ 45 (46.7)	41.0 (28.68,NE)	0.121	0.63	(0.34,1.14)
Placebo qd + Fulv	24/ 43 (55.8)	29.6 (21.68,NE)			
PIK3CA Mutation (H1047X)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	46/ 92 (50.0)	38.1 (31.87,NE)	0.510	0.87	(0.57,1.32)
Placebo qd + Fulv	47/ 81 (58.0)	29.3 (22.21,41.30)			
PIK3CA Mutation by location (Exon 9)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	37/ 68 (54.4)	39.3 (28.68,46.29)	0.446	0.84	(0.53,1.33)
Placebo qd + Fulv	41/ 77 (53.2)	31.7 (26.78,46.65)			
PIK3CA Mutation by location (Exon 20)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	46/ 92 (50.0)	38.1 (31.87,NE)	0.510	0.87	(0.57,1.32)
Placebo qd + Fulv	47/ 81 (58.0)	29.3 (22.21,41.30)			

(1) Both Log-rank test and Cox PH model are stratified by Prior CDK4/6 inhibitor usage and presence of lung/liver metastases. P-value is two tailed. They will be compared to pre-specified significance levels defined by the study.

(2) Within each stratum, Cox PH model is stratified by other strata within study (Prior CDK4/6 inhibitor use - stratified by Presence of lung/liver metastases; Presence of lung/liver metastases stratified by Prior CDK4/6 inhibitor use).

(3) Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

(4) p-value will only be calculated for 'All subjects' group

(5) Hazard Ratio of Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Placebo + Fulvestrant is the control).

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/eff/ger_t111_02i.sas@@/main/2 07AUG20:12:50

Final

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

4.7.8.2 Subgruppenanalysen zum Progressionsfreien Überleben (PFS) – 3. Datenschnitt

Table 11.1-1.i
Stratified log-rank test and Cox regression model for PFS (months) based on local investigator’s assessment – subgroup i
(Full Analysis Set, PIK3CA mutant cohort)

	Event/N (%)	Stratified Log-rank Test		Cox Model	
		Median Time (95% CI) (months) (3)	p-value (4)	Hazard Ratio (5)	95% CI
Lung and/or Liver metastases (Present)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	61/ 84 (72.6)	9.0 (5.55,14.52)	<0.001	0.56	(0.40,0.79)
Placebo qd + Fulv	82/ 86 (95.3)	3.7 (2.86,6.11)			
Lung and/or Liver metastases (Absent)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	63/ 85 (74.1)	11.0 (8.31,16.76)	0.077	0.73	(0.52,1.04)
Placebo qd + Fulv	67/ 86 (77.9)	9.0 (3.65,11.17)			
Presence of lung metastases (Yes)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	40/ 57 (70.2)	11.2 (5.52,18.37)	0.014	0.60	(0.40,0.91)
Placebo qd + Fulv	62/ 68 (91.2)	6.8 (3.58,9.00)			
Presence of lung metastases (No)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	84/112 (75.0)	10.9 (7.26,14.55)	0.006	0.66	(0.49,0.89)
Placebo qd + Fulv	87/104 (83.7)	3.7 (3.55,9.23)			
Presence of liver metastases (Yes)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	41/ 49 (83.7)	5.7 (3.68,9.00)	0.002	0.52	(0.34,0.79)
Placebo qd + Fulv	54/ 54 (100)	2.7 (1.87,3.65)			
Presence of liver metastases (No)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	83/120 (69.2)	12.9 (10.91,18.50)	0.010	0.68	(0.50,0.91)
Placebo qd + Fulv	95/118 (80.5)	9.3 (6.11,12.75)			
Bone lesions only (Yes)					

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

	Event/N (%)	Stratified Log-rank Test		Cox Model	
		Median Time (95% CI) (months) (3)	p-value (4)	Hazard Ratio (5)	95% CI
Alpelisib 300mg qd + Fulv	26/ 42 (61.9)	19.1 (10.91,28.09)	0.116	0.65	(0.37,1.12)
Placebo qd + Fulv	27/ 35 (77.1)	13.0 (7.39,22.11)			
Bone lesions only (No)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	98/127 (77.2)	9.0 (6.11,12.71)	0.001	0.64	(0.49,0.84)
Placebo qd + Fulv	122/137 (89.1)	3.7 (3.58,6.80)			
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 9 (77.8)	5.5 (1.58,16.76)	0.161	0.48	(0.17,1.36)
Placebo qd + Fulv	10/ 11 (90.9)	1.8 (1.68,3.58)			
Prior CDK4/6 inhibitor (No prior use)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	117/160 (73.1)	11.0 (8.31,14.55)	<0.001	0.65	(0.51,0.83)
Placebo qd + Fulv	139/161 (86.3)	6.8 (3.68,9.00)			
PTEN loss of expression (Yes)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 6 (83.3)	16.8 (5.32,NE)	0.020	0.19	(0.04,0.88)
Placebo qd + Fulv	14/ 14 (100)	3.0 (1.77,7.23)			
PTEN loss of expression (No)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	119/163 (73.0)	11.0 (7.49,14.52)	0.002	0.67	(0.52,0.86)
Placebo qd + Fulv	135/157 (86.0)	6.1 (3.65,8.38)			
Age (<65 Years)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	72/ 95 (75.8)	10.9 (7.13,15.28)	0.002	0.59	(0.42,0.83)
Placebo qd + Fulv	75/ 89 (84.3)	3.7 (3.52,7.29)			
Age (>=65 Years)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	52/ 74 (70.3)	11.0 (7.03,15.21)	0.034	0.68	(0.47,0.97)
Placebo qd + Fulv	74/ 83 (89.2)	7.2 (3.68,10.15)			
Age (<75 Years)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	109/149 (73.2)	11.0 (7.49,14.78)	<0.001	0.59	(0.45,0.76)
Placebo qd + Fulv	127/146 (87.0)	5.7 (3.61,7.36)			
Age (>=75 Years)					

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

	Event/N (%)	Stratified Log-rank Test		Cox Model	
		Median Time (95% CI) (months) (3)	p-value (4)	Hazard Ratio (5)	95% CI
Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/ 20 (75.0)	11.2 (2.10,15.93)	0.477	1.29	(0.64,2.58)
Placebo qd + Fulv	22/ 26 (84.6)	9.6 (2.10,16.59)			
Race (Asian)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	24/ 34 (70.6)	11.0 (5.49,16.76)	0.248	0.73	(0.43,1.24)
Placebo qd + Fulv	36/ 40 (90.0)	9.0 (4.63,14.06)			
Race (White)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	86/117 (73.5)	11.0 (7.49,15.28)	<0.001	0.58	(0.43,0.78)
Placebo qd + Fulv	91/109 (83.5)	3.6 (2.37,7.29)			
Race (Other)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/ 17 (76.5)	5.6 (3.68,19.45)	0.556	0.80	(0.38,1.68)
Placebo qd + Fulv	19/ 20 (95.0)	6.5 (3.48,12.94)			
Region (Europe)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	60/ 86 (69.8)	11.0 (7.36,18.37)	0.002	0.58	(0.41,0.81)
Placebo qd + Fulv	74/ 87 (85.1)	3.6 (2.07,7.23)			
Region (North America)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/ 19 (68.4)	15.2 (5.45,27.70)	0.035	0.46	(0.22,0.96)
Placebo qd + Fulv	23/ 24 (95.8)	3.6 (1.61,8.38)			
Region (Asia)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	23/ 32 (71.9)	11.0 (5.42,16.76)	0.269	0.74	(0.43,1.27)
Placebo qd + Fulv	34/ 38 (89.5)	9.0 (4.63,13.11)			
Region (Latin America)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/ 14 (92.9)	9.4 (3.75,22.24)	0.648	1.21	(0.54,2.69)
Placebo qd + Fulv	14/ 17 (82.4)	13.0 (3.65,22.11)			
Region (Other)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/ 18 (83.3)	6.5 (3.84,12.94)	0.551	0.70	(0.22,2.28)
Placebo qd + Fulv	4/ 6 (66.7)	12.9 (1.81,22.08)			
ECOG performance status (0)					

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

	Event/N (%)	Stratified Log-rank Test		Cox Model	
		Median Time (95% CI) (months) (3)	p-value (4)	Hazard Ratio (5)	95% CI
Alpelisib 300mg qd + Fulv	82/112 (73.2)	12.5 (8.31,17.25)	0.014	0.69	(0.51,0.93)
Placebo qd + Fulv	97/113 (85.8)	7.2 (3.68,11.17)			
ECOG performance status (1)			0.014	0.59	(0.38,0.90)
Alpelisib 300mg qd + Fulv	41/ 56 (73.2)	9.2 (5.32,14.52)			
Placebo qd + Fulv	51/ 58 (87.9)	3.7 (2.00,7.36)			
Endocrine status (Primary resistant)			0.317	0.71	(0.35,1.44)
Alpelisib 300mg qd + Fulv	17/ 23 (73.9)	5.3 (3.68,7.43)			
Placebo qd + Fulv	19/ 22 (86.4)	1.8 (1.68,3.81)			
Endocrine status (Secondary resistant)			<0.001	0.62	(0.47,0.82)
Alpelisib 300mg qd + Fulv	89/119 (74.8)	11.0 (7.26,12.94)			
Placebo qd + Fulv	115/127 (90.6)	5.7 (3.65,8.38)			
Endocrine status (Sensitive)			0.979	1.01	(0.46,2.19)
Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/ 20 (70.0)	22.1 (9.59,34.07)			
Placebo qd + Fulv	12/ 19 (63.2)	22.0 (7.16,NE)			
Line of adv. anti-cancer treatment (First line)			0.023	0.68	(0.48,0.95)
Alpelisib 300mg qd + Fulv	61/ 88 (69.3)	11.0 (7.26,15.93)			
Placebo qd + Fulv	76/ 89 (85.4)	6.8 (3.55,9.26)			
Line of adv. anti-cancer treatment (Second line)			0.010	0.63	(0.45,0.89)
Alpelisib 300mg qd + Fulv	61/ 79 (77.2)	10.9 (5.59,14.55)			
Placebo qd + Fulv	72/ 82 (87.8)	3.7 (3.58,7.36)			
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive)			0.979	1.01	(0.46,2.19)
Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/ 20 (70.0)	22.1 (9.59,34.07)			
Placebo qd + Fulv	12/ 19 (63.2)	22.0 (7.16,NE)			
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine resistant)			0.015	0.62	(0.42,0.91)
Alpelisib 300mg qd + Fulv	47/ 68 (69.1)	9.0 (5.59,14.52)			
Placebo qd + Fulv	64/ 70 (91.4)	4.7 (2.37,7.39)			
Endocr. Status & Line of Therapy (2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx)					

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

	Event/N (%)	Stratified Log-rank Test		Cox Model	
		Median Time (95% CI) (months) (3)	p-value (4)	Hazard Ratio (5)	95% CI
Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/ 24 (66.7)	12.9 (7.36,27.40)	0.072	0.53	(0.26,1.07)
Placebo qd + Fulv	20/ 23 (87.0)	5.6 (1.81,11.27)			
Endocr. Status & Line of Therapy (2L: PD post metastatic Tx only)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	33/ 41 (80.5)	8.5 (4.30,12.88)	0.182	0.72	(0.44,1.17)
Placebo qd + Fulv	42/ 45 (93.3)	3.7 (3.58,9.63)			
Prior Tamoxifen use (Yes)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	43/ 60 (71.7)	12.9 (9.00,24.15)	0.003	0.52	(0.34,0.80)
Placebo qd + Fulv	48/ 62 (77.4)	5.5 (3.48,9.23)			
Prior Tamoxifen use (No)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	81/109 (74.3)	9.0 (5.55,12.88)	0.030	0.72	(0.53,0.97)
Placebo qd + Fulv	101/110 (91.8)	6.1 (3.61,9.00)			
Progesterone receptor status (Positive)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	83/120 (69.2)	11.2 (8.31,15.28)	<0.001	0.61	(0.45,0.81)
Placebo qd + Fulv	114/132 (86.4)	6.1 (3.61,9.03)			
Progesterone receptor status (Negative)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	38/ 46 (82.6)	7.4 (5.42,14.55)	0.195	0.72	(0.44,1.18)
Placebo qd + Fulv	33/ 38 (86.8)	3.7 (3.48,7.39)			
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	81/118 (68.6)	11.0 (7.72,15.28)	<0.001	0.61	(0.46,0.82)
Placebo qd + Fulv	114/132 (86.4)	6.1 (3.61,9.03)			
Estr. & Porgest. receptor status (Positive negative)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	38/ 46 (82.6)	7.4 (5.42,14.55)	0.195	0.72	(0.44,1.18)
Placebo qd + Fulv	33/ 38 (86.8)	3.7 (3.48,7.39)			
Number of metastatic sites (<3)					
Alpelisib 300mg qd + Fulv	84/121 (69.4)	12.9 (10.91,18.50)	<0.001	0.61	(0.45,0.82)
Placebo qd + Fulv	95/113 (84.1)	7.4 (5.52,11.01)			

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

	Event/N (%)	Stratified Log-rank Test		Cox Model	
		Median Time (95% CI) (months) (3)	p-value (4)	Hazard Ratio (5)	95% CI
Alpelisib 300mg qd + Fulv	40/ 48 (83.3)	5.6 (3.98,8.48)	0.113	0.72	(0.47,1.08)
Placebo qd + Fulv	54/ 59 (91.5)	3.6 (2.00,5.55)			
Visceral disease (Yes)			0.001	0.60	(0.44,0.82)
Alpelisib 300mg qd + Fulv	71/ 93 (76.3)	7.4 (5.52,11.99)			
Placebo qd + Fulv	94/100 (94.0)	3.7 (3.22,6.11)			
Visceral disease (No)			0.071	0.71	(0.48,1.03)
Alpelisib 300mg qd + Fulv	53/ 76 (69.7)	14.6 (10.91,22.08)			
Placebo qd + Fulv	55/ 72 (76.4)	10.2 (3.68,14.69)			
PIK3CA Mutation (E542K)			0.279	0.69	(0.35,1.36)
Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/ 20 (75.0)	11.0 (5.59,25.92)			
Placebo qd + Fulv	23/ 29 (79.3)	3.7 (2.37,20.40)			
PIK3CA Mutation (E5452)			0.134	0.69	(0.43,1.11)
Alpelisib 300mg qd + Fulv	35/ 45 (77.8)	12.0 (6.31,18.50)			
Placebo qd + Fulv	37/ 43 (86.0)	7.4 (3.81,9.63)			
PIK3CA Mutation (H1047X)			0.006	0.63	(0.45,0.88)
Alpelisib 300mg qd + Fulv	66/ 92 (71.7)	10.9 (7.13,14.55)			
Placebo qd + Fulv	73/ 81 (90.1)	5.5 (3.52,7.39)			
PIK3CA Mutation by location (Exon 9)			0.044	0.68	(0.47,0.99)
Alpelisib 300mg qd + Fulv	53/ 68 (77.9)	11.0 (6.31,18.50)			
Placebo qd + Fulv	65/ 77 (84.4)	7.2 (3.65,9.26)			
PIK3CA Mutation by location (Exon 20)			0.006	0.63	(0.45,0.88)
Alpelisib 300mg qd + Fulv	66/ 92 (71.7)	10.9 (7.13,14.55)			
Placebo qd + Fulv	73/ 81 (90.1)	5.5 (3.52,7.39)			

(1) Both Log-rank test and Cox PH model are stratified by Prior CDK4/6 inhibitor usage and presence of lung/liver metastases. P-value is two tailed. They will be compared to pre-specified significance levels defined by the study.

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

(2) Within each stratum, Cox PH model is stratified by other strata within study (Prior CDK4/6 inhibitor use - stratified by Presence of lung/liver metastases; Presence of lung/liver metastases stratified by Prior CDK4/6 inhibitor use).

(3) Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

(4) p-value will only be calculated for 'All subjects' group

(5) Hazard Ratio of Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Placebo + Fulvestrant is the control).

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/eff/ger_t111_01i.sas@@/main/1 06AUG20:16:12

Final

4.7.8.3 Subgruppenanalysen zur Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – 3. Datenschnitt

Table 11.2-1i
Stratified log-rank test and Cox regression model for time to definitive deterioration (modified),
defined as a ≥ 10 point increase in QLQ-C30 (symptoms) score in subgroup i
(Full Analysis Set, PIK3CA mutant cohort)
Fatigue

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Presence of liver metastases (Yes/No): No					
Placebo	34/118 (28.8)	NE (14.8, NE)			
Alpelisib 300mg	47/120 (39.2)	27.7 (14.8, 38.8)	0.459	1.19	(0.76, 1.86)
Presence of liver metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	16/ 54 (29.6)	13.8 (3.7, NE)			
Alpelisib 300mg	14/ 49 (28.6)	24.8 (14.8, NE)	0.498	0.79	(0.38, 1.65)
Bone lesions only (Yes/No): No					
Placebo	41/137 (29.9)	22.1 (13.8, NE)			
Alpelisib 300mg	41/127 (32.3)	38.5 (14.8, 38.8)	0.641	0.91	(0.58, 1.40)
Bone lesions only (Yes/No): Yes					
Placebo	9/ 35 (25.7)	NE (9.3, NE)			

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Alpelisib 300mg	20/ 42 (47.6)	24.9 (7.1, 28.6)	0.096	1.95 (0.89, 4.28)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): No prior use				
Placebo	47/161 (29.2)	NE (14.8, NE)		
Alpelisib 300mg	56/160 (35.0)	27.7 (24.8, 38.7)	0.736	1.08 (0.73, 1.59)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): Prior use				
Placebo	3/ 11 (27.3)	3.7 (1.9, NE)		
Alpelisib 300mg	5/ 9 (55.6)	5.6 (1.9, 31.9)	0.898	1.10 (0.24, 5.02)
PTEN loss of expression (Yes/No): No				
Placebo	47/157 (29.9)	25.0 (13.8, NE)		
Alpelisib 300mg	59/163 (36.2)	28.6 (14.8, 38.7)	0.689	1.09 (0.74, 1.60)
PTEN loss of expression (Yes/No): Yes				
Placebo	3/ 14 (21.4)	NE (2.9, NE)		
Alpelisib 300mg	2/ 6 (33.3)	26.3 (14.8, NE)	0.184	0.00 (0.00,)
Age (<65 Years/>=65 Years): < 65 Years				
Placebo	26/ 89 (29.2)	NE (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	35/ 95 (36.8)	27.6 (14.8, 38.5)	0.962	1.02 (0.60, 1.70)

Age (<65 Years/>=65 Years): >= 65 Years

Alpelisib (Piqray®)

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
	Events/N (%)				
Placebo	24/ 83 (28.9)	25.0 (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	26/ 74 (35.1)	38.7 (11.1, 41.4)	0.995	1.01	(0.56, 1.81)
Age (<75 Years/>=75 Years): < 75 Years					
Placebo	43/146 (29.5)	25.0 (13.0, NE)			
Alpelisib 300mg	55/149 (36.9)	28.6 (24.8, 38.7)	0.918	1.03	(0.69, 1.54)
Age (<75 Years/>=75 Years): >= 75 Years					
Placebo	7/ 26 (26.9)	NE (2.9, NE)			
Alpelisib 300mg	6/ 20 (30.0)	13.2 (3.7, NE)	0.657	1.29	(0.42, 3.99)
Race (Asian/White/Other): Asian					
Placebo	10/ 40 (25.0)	22.1 (13.8, NE)			
Alpelisib 300mg	9/ 34 (26.5)	38.7 (14.8, NE)	0.998	1.00	(0.39, 2.56)
Race (Asian/White/Other): Black or African American					
Placebo	1/ 3 (33.3)	22.1 (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 1 (100.0)	1.9 (NE , NE)			
Race (Asian/White/Other): Other					
Placebo	4/ 20 (20.0)	NE (9.3, NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 17 (23.5)	NE (7.1, NE)	0.997	1.00	(0.24, 4.14)
Race (Asian/White/Other): White					

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
			p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
			Median Time (95% CI) (months) (1)		
			Events/N (%)		
Placebo			35/109 (32.1)	25.0 (6.5, NE)	
Alpelisib 300mg			47/117 (40.2)	26.3 (13.2, 38.5)	
Region	(Europe/North America/Other): Asia	America/Asia/Latin			
Placebo			10/ 38 (26.3)	22.1 (13.8, NE)	
Alpelisib 300mg			7/ 32 (21.9)	38.7 (14.8, NE)	
Region	(Europe/North America/Other): Europe	America/Asia/Latin			
Placebo			28/ 87 (32.2)	25.0 (5.5, NE)	
Alpelisib 300mg			31/ 86 (36.0)	27.6 (13.2, 41.4)	
Region	(Europe/North America/Other): Latin America	America/Asia/Latin			
Placebo			3/ 17 (17.6)	NE (5.6, NE)	
Alpelisib 300mg			5/ 14 (35.7)	NE (4.2, NE)	
Region	(Europe/North America/Other): North America	America/Asia/Latin			
Placebo			7/ 24 (29.2)	22.1 (9.3, NE)	
Alpelisib 300mg			9/ 19 (47.4)	11.1 (5.6, 31.9)	

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

			Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Region	(Europe/North America/Other): Other	America/Asia/Latin					
	Placebo		2/ 6 (33.3)	NE (1.9, NE)			
	Alpelisib 300mg		9/ 18 (50.0)	24.8 (1.9, NE)	0.953	0.94	(0.17, 5.20)
ECOG performance status (0/1): 0							
	Placebo		28/113 (24.8)	NE (22.1, NE)			
	Alpelisib 300mg		44/112 (39.3)	27.6 (13.2, 38.7)	0.142	1.44	(0.89, 2.34)
ECOG performance status (0/1): 1							
	Placebo		22/ 58 (37.9)	12.9 (4.7, NE)			
	Alpelisib 300mg		17/ 56 (30.4)	27.7 (14.8, NE)	0.103	0.57	(0.29, 1.14)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Primary resistant							
	Placebo		8/ 22 (36.4)	5.5 (2.0, NE)			
	Alpelisib 300mg		9/ 23 (39.1)	31.9 (2.1, 31.9)	0.707	0.85	(0.29, 2.46)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Secondary resistant							
	Placebo		38/127 (29.9)	25.0 (12.9, NE)			
	Alpelisib 300mg		45/119 (37.8)	24.9 (13.2, 38.7)	0.590	1.14	(0.73, 1.76)

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Sensitive	Events/N (%)			
Placebo	3/ 19 (15.8)	NE (15.0, NE)		
Alpelisib 300mg	6/ 20 (30.0)	38.7 (27.7, NE)	0.396	1.81 (0.45, 7.29)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): First Line				
Placebo	26/ 89 (29.2)	NE (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	28/ 88 (31.8)	38.7 (26.3, NE)	0.843	0.95 (0.55, 1.63)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): Second Line				
Placebo	24/ 82 (29.3)	25.0 (13.0, NE)		
Alpelisib 300mg	31/ 79 (39.2)	24.8 (13.2, 38.5)	0.577	1.18 (0.68, 2.06)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Adjuvant				
Placebo	23/ 84 (27.4)	NE (15.0, NE)		
Alpelisib 300mg	29/ 78 (37.2)	38.5 (14.8, 41.4)	0.759	1.10 (0.62, 1.93)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Neoadjuvant				
Placebo	8/ 22 (36.4)	3.8 (1.9, NE)		
Alpelisib 300mg	8/ 24 (33.3)	27.7 (9.3, NE)	0.147	0.48 (0.17, 1.33)

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
		Median Time (95% CI)	--	--	
	Events/N (%)	(months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): No Prior Use					
Placebo	19/ 65 (29.2)	22.1 (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	24/ 67 (35.8)	26.3 (11.1, 31.9)	0.269	1.43	(0.77, 2.67)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Resistant					
Placebo	23/ 70 (32.9)	13.8 (5.7, NE)			
Alpelisib 300mg	22/ 68 (32.4)	27.6 (11.1, NE)	0.488	0.82	(0.45, 1.48)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Sensitive					
Placebo	3/ 19 (15.8)	NE (15.0, NE)			
Alpelisib 300mg	6/ 20 (30.0)	38.7 (27.7, NE)	0.396	1.81	(0.45, 7.29)

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	Events/N (%)			
Placebo	9/ 23 (39.1)	NE (1.9, NE)		
Alpelisib 300mg	9/ 24 (37.5)	14.8 (5.6, 38.8)	0.944	0.96 (0.34, 2.73)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following metastatic treatment only)				
Placebo	13/ 45 (28.9)	22.1 (9.4, NE)		
Alpelisib 300mg	15/ 41 (36.6)	24.9 (13.2, NE)	0.713	1.19 (0.53, 2.69)
Prior Tamoxifen use (Yes/No): No				
Placebo	38/110 (34.5)	22.1 (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	39/109 (35.8)	24.9 (11.1, NE)	0.845	1.06 (0.67, 1.66)
Prior Tamoxifen use (Yes/No): Yes				
Placebo	12/ 62 (19.4)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	22/ 60 (36.7)	38.5 (24.8, 38.8)	0.782	1.10 (0.52, 2.30)

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Negative	Events/N (%)			
Placebo	16/ 38 (42.1)	12.9 (3.7, NE)		
Alpelisib 300mg	19/ 46 (41.3)	26.3 (5.6, NE)	0.383	0.75 (0.37, 1.51)
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Positive				
Placebo	34/132 (25.8)	NE (22.1, NE)		
Alpelisib 300mg	41/120 (34.2)	31.9 (24.8, 38.8)	0.548	1.16 (0.73, 1.85)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Both positive				
Placebo	34/132 (25.8)	NE (22.1, NE)		
Alpelisib 300mg	40/118 (33.9)	31.9 (24.8, 38.8)	0.594	1.14 (0.71, 1.82)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Positive Negative				
Placebo	16/ 38 (42.1)	12.9 (3.7, NE)		
Alpelisib 300mg	19/ 46 (41.3)	26.3 (5.6, NE)	0.383	0.75 (0.37, 1.51)
Number of metastatic sites (<3/>=3): < 3				
Placebo	30/113 (26.5)	NE (13.8, NE)		
Alpelisib 300mg	46/121 (38.0)	27.7 (24.8, 38.7)	0.385	1.23 (0.77, 1.97)
Number of metastatic sites (<3/>=3): >= 3				
Placebo	20/ 59 (33.9)	22.1 (3.7, NE)		

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Alpelisib 300mg	Events/N (%)	38.7 (7.4, 41.4)	0.579	0.84 (0.43, 1.64)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E542K				
Placebo	10/ 29 (34.5)	25.0 (3.7, NE)		
Alpelisib 300mg	7/ 20 (35.0)	27.6 (5.6, 38.7)	0.573	0.73 (0.24, 2.22)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E545X				
Placebo	14/ 43 (32.6)	14.8 (9.3, NE)		
Alpelisib 300mg	19/ 45 (42.2)	24.8 (7.1, NE)	0.660	1.18 (0.59, 2.39)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): H1047X				
Placebo	21/ 81 (25.9)	NE (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	32/ 92 (34.8)	38.5 (14.8, 41.4)	0.588	1.17 (0.67, 2.06)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 20				
Placebo	21/ 81 (25.9)	NE (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	32/ 92 (34.8)	38.5 (14.8, 41.4)	0.588	1.17 (0.67, 2.06)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 9				
Placebo	25/ 77 (32.5)	22.1 (9.4, NE)		
Alpelisib 300mg	26/ 68 (38.2)	26.3 (9.3, 38.7)	0.872	1.06 (0.60, 1.87)

- (1) Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.**
- (2) Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases. Two sided p-value based on Log-rank test is reported.**
- (3) Hazard Ratio for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.**
- (4) based on Wald test from Cox regression model.**

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/eff/ger_t112_01i.sas@@/main/1 06AUG20:14:42

Final

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

Table 11.2-1i
Stratified log-rank test and Cox regression model for time to definitive deterioration (modified),
defined as a ≥ 10 point increase in QLQ-C30 (symptoms) score in subgroup i
(Full Analysis Set, PIK3CA mutant cohort)
Nausea and Vomiting

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Absent					
Placebo	0/ 86 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 85 (1.2)	NE (NE , NE)	0.385	23E6	(0.00,)
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Present					
Placebo	2/ 86 (2.3)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 84 (1.2)	NE (NE , NE)	0.478	0.43	(0.04, 4.75)
Presence of lung metastases (Yes/No): No					
Placebo	1/104 (1.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/112 (0.9)	NE (NE , NE)	0.807	0.71	(0.04, 11.33)
Presence of lung metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	1/ 68 (1.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 57 (1.8)	NE (NE , NE)	0.964	1.07	(0.07, 17.12)
Presence of liver metastases (Yes/No): No					
Placebo	0/118 (0.0)	NE (NE , NE)			

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
		Median Time (95% CI) (months) (1)	--	--	
	Events/N (%)		p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Alpelisib 300mg	2/120 (1.7)	NE (NE , NE)	0.210	237E5	(0.00,)
Presence of liver metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	2/ 54 (3.7)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 49 (0.0)	NE (NE , NE)	0.150	0.00	(0.00,)
Bone lesions only (Yes/No): No					
Placebo	2/137 (1.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/127 (0.8)	NE (NE , NE)	0.478	0.43	(0.04, 4.75)
Bone lesions only (Yes/No): Yes					
Placebo	0/ 35 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 42 (2.4)	NE (NE , NE)	0.398	22E6	(0.00,)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): No prior use					
Placebo	2/161 (1.2)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/160 (1.3)	NE (NE , NE)	0.855	0.83	(0.12, 5.94)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): Prior use					
Placebo	0/ 11 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 9 (0.0)	NE (NE , NE)			
PTEN loss of expression (Yes/No): No					

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
		Median Time (95% CI) (months) (1)	--	--	
	Events/N (%)		p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Placebo	2/157 (1.3)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/163 (1.2)	NE (NE , NE)	0.819	0.80	(0.11, 5.67)
PTEN loss of expression (Yes/No): Yes					
Placebo	0/ 14 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 6 (0.0)	NE (NE , NE)			
Age (<65 Years/>=65 Years): < 65 Years					
Placebo	2/ 89 (2.2)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 95 (2.1)	NE (NE , NE)	0.817	0.79	(0.11, 5.68)
Age (<65 Years/>=65 Years): >= 65 Years					
Placebo	0/ 83 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 74 (0.0)	NE (NE , NE)			
Age (<75 Years/>=75 Years): < 75 Years					
Placebo	2/146 (1.4)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/149 (1.3)	NE (NE , NE)	0.832	0.81	(0.11, 5.77)
Age (<75 Years/>=75 Years): >= 75 Years					
Placebo	0/ 26 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)			

Race (Asian/White/Other): Asian

Alpelisib (Piqray®)

Seite 1331 von 2085

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	0/ 40 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 34 (0.0)	NE (NE , NE)			
Race (Asian/White/Other): Black or African American					
Placebo	0/ 3 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 1 (0.0)	NE (NE , NE)			
Race (Asian/White/Other): Other					
Placebo	0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 17 (5.9)	NE (7.1, NE)	0.439	528E5	(0.00,)
Race (Asian/White/Other): White					
Placebo	2/109 (1.8)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/117 (0.9)	NE (NE , NE)	0.441	0.40	(0.04, 4.45)
Region (Europe/North America/Asia/Latin America/Other): Asia					
Placebo	0/ 38 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 32 (0.0)	NE (NE , NE)			
Region (Europe/North America/Asia/Latin America/Other): Europe					
Placebo	2/ 87 (2.3)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 86 (1.2)	NE (NE , NE)	0.462	0.41	(0.04, 4.65)

Alpelisib (Piqray®)

Seite 1332 von 2085

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
	Events/N (%)				
Region (Europe/North America/Asia/Latin America/Other): Latin America					
Placebo	0/ 17 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 14 (7.1)	NE (7.1, NE)	0.361	679E5	(0.00,)
Region (Europe/North America/Asia/Latin America/Other): North America					
Placebo	0/ 24 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)			
Region (Europe/North America/Asia/Latin America/Other): Other					
Placebo	0/ 6 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 18 (0.0)	NE (NE , NE)			
ECOG performance status (0/1): 0					
Placebo	1/113 (0.9)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/112 (1.8)	NE (NE , NE)	0.770	1.43	(0.13, 15.75)
ECOG performance status (0/1): 1					
Placebo	1/ 58 (1.7)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 56 (0.0)	NE (NE , NE)	0.488	0.00	(0.00,)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Primary resistant					
Placebo	1/ 22 (4.5)	NE (3.5, NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 23 (0.0)	NE (NE , NE)	0.068	0.00 (0.00,)	
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Secondary resistant					
Placebo	1/127 (0.8)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/119 (1.7)	NE (NE , NE)	0.579	1.95 (0.18, 21.73)	
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Sensitive					
Placebo	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)			
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): First Line					
Placebo	1/ 89 (1.1)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 88 (1.1)	NE (NE , NE)	0.854	0.77 (0.05, 12.35)	
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): Second Line					
Placebo	1/ 82 (1.2)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 79 (1.3)	NE (NE , NE)	0.954	0.92 (0.06, 14.86)	

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Adjuvant					
Placebo	2/ 84 (2.4)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 78 (2.6)	NE (NE , NE)	0.798	0.77	(0.11, 5.53)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Neoadjuvant					
Placebo	0/ 22 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 24 (0.0)	NE (NE , NE)			
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): No Prior Use					
Placebo	0/ 65 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 67 (0.0)	NE (NE , NE)			
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Resistant					
Placebo	1/ 70 (1.4)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 68 (1.5)	NE (NE , NE)	0.871	0.79	(0.05, 12.71)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Sensitive					
Placebo	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)			
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)					
Placebo	1/ 23 (4.3)	NE (NE , NE)	0.765	1.53	(0.09, 25.04)
Alpelisib 300mg	1/ 24 (4.2)	NE (NE , NE)			
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following metastatic treatment only)					
Placebo	0/ 45 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 41 (0.0)	NE (NE , NE)			

Prior Tamoxifen use (Yes/No): No

Alpelisib (Piqray®)

Seite 1336 von 2085

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
	Events/N (%)				
Placebo	1/110 (0.9)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/109 (0.0)	NE (NE , NE)	0.297	0.00 (0.00,)	
Prior Tamoxifen use (Yes/No): Yes					
Placebo	1/ 62 (1.6)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 60 (3.3)	NE (NE , NE)	0.849	1.26 (0.11, 14.12)	
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Negative					
Placebo	0/ 38 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 46 (0.0)	NE (NE , NE)			
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Positive					
Placebo	2/132 (1.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/120 (1.7)	NE (NE , NE)	0.910	0.89 (0.13, 6.37)	
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Both positive					
Placebo	2/132 (1.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/118 (1.7)	NE (NE , NE)	0.938	0.93 (0.13, 6.60)	
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Positive Negative					
Placebo	0/ 38 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 46 (0.0)	NE (NE , NE)			

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
	Events/N (%)				
Number of metastatic sites (<3/>=3): < 3					
Placebo	1/113 (0.9)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/121 (0.8)	NE (NE , NE)	0.836	0.75	(0.05, 11.94)
Number of metastatic sites (<3/>=3): >= 3					
Placebo	1/ 59 (1.7)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 48 (2.1)	NE (NE , NE)	0.992	0.99	(0.06, 15.95)
Visceral disease (Yes/No): No					
Placebo	0/ 72 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 76 (1.3)	NE (NE , NE)	0.386	229E5	(0.00,)
Visceral disease (Yes/No): Yes					
Placebo	2/100 (2.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 93 (1.1)	NE (NE , NE)	0.478	0.43	(0.04, 4.75)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E542K					
Placebo	1/ 29 (3.4)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)	0.535	0.00	(0.00,)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E545X					
Placebo	0/ 43 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 45 (2.2)	NE (NE , NE)	0.392	611E5	(0.00,)

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
	Events/N (%)				
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): H1047X					
Placebo	1/ 81 (1.2)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 92 (1.1)	NE (NE , NE)	0.793	0.69	(0.04, 11.05)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 20					
Placebo	1/ 81 (1.2)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 92 (1.1)	NE (NE , NE)	0.793	0.69	(0.04, 11.05)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 9					
Placebo	1/ 77 (1.3)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 68 (1.5)	NE (NE , NE)	0.951	1.09	(0.07, 17.82)

(1) Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

(2) Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

(3) Hazard Ratio for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

(4) based on Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/eff/ger_t112_01i.sas@@/main/1 06AUG20:14:42

Final

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

Table 11.2-1i
Stratified log-rank test and Cox regression model for time to definitive deterioration (modified),
defined as a ≥ 10 point increase in QLQ-C30 (symptoms) score in subgroup i
(Full Analysis Set, PIK3CA mutant cohort)
Pain

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Absent	Events/N (%)			
Placebo	18/ 86 (20.9)	NE (19.4, NE)		
Alpelisib 300mg	24/ 85 (28.2)	NE (26.3, NE)	0.923	1.03 (0.56, 1.90)
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Present				
Placebo	19/ 86 (22.1)	NE (13.1, NE)		
Alpelisib 300mg	14/ 84 (16.7)	41.4 (30.4, NE)	0.189	0.63 (0.31, 1.27)
Presence of lung metastases (Yes/No): No				
Placebo	24/104 (23.1)	NE (19.4, NE)		
Alpelisib 300mg	31/112 (27.7)	33.2 (26.3, NE)	0.751	0.91 (0.54, 1.56)
Presence of lung metastases (Yes/No): Yes				
Placebo	13/ 68 (19.1)	NE (16.6, NE)		
Alpelisib 300mg	7/ 57 (12.3)	41.4 (35.0, NE)	0.264	0.59 (0.23, 1.51)
Presence of liver metastases (Yes/No): No				
Placebo	26/118 (22.0)	NE (NE , NE)		

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Alpelisib 300mg	Events/N (%)	41.4 (28.6, NE)	0.767	0.92 (0.55, 1.56)
Presence of liver metastases (Yes/No): Yes				
Placebo	11/ 54 (20.4)	NE (11.0, NE)		
Alpelisib 300mg	8/ 49 (16.3)	30.4 (19.4, NE)	0.279	0.59 (0.23, 1.54)
Bone lesions only (Yes/No): No				
Placebo	28/137 (20.4)	NE (16.6, NE)		
Alpelisib 300mg	24/127 (18.9)	41.4 (30.4, NE)	0.289	0.74 (0.43, 1.29)
Bone lesions only (Yes/No): Yes				
Placebo	9/ 35 (25.7)	NE (7.3, NE)		
Alpelisib 300mg	14/ 42 (33.3)	28.6 (14.3, NE)	0.767	1.13 (0.49, 2.61)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): No prior use				
Placebo	35/161 (21.7)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	37/160 (23.1)	41.4 (28.6, NE)	0.510	0.85 (0.54, 1.36)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): Prior use				
Placebo	2/ 11 (18.2)	3.7 (1.9, NE)		
Alpelisib 300mg	1/ 9 (11.1)	NE (1.9, NE)	0.453	0.43 (0.04, 4.86)
PTEN loss of expression (Yes/No): No				

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	32/157 (20.4)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	37/163 (22.7)	41.4 (30.4, NE)	0.708	0.91 (0.57, 1.47)	
PTEN loss of expression (Yes/No): Yes					
Placebo	5/ 14 (35.7)	11.7 (2.9, 13.1)			
Alpelisib 300mg	1/ 6 (16.7)	NE (26.3, NE)	0.034	0.00 (0.00,)	
Age (<65 Years/>=65 Years): < 65 Years					
Placebo	18/ 89 (20.2)	NE (19.4, NE)			
Alpelisib 300mg	19/ 95 (20.0)	NE (28.6, NE)	0.375	0.74 (0.39, 1.43)	
Age (<65 Years/>=65 Years): >= 65 Years					
Placebo	19/ 83 (22.9)	NE (16.6, NE)			
Alpelisib 300mg	19/ 74 (25.7)	41.4 (15.3, NE)	0.651	0.86 (0.44, 1.67)	
Age (<75 Years/>=75 Years): < 75 Years					
Placebo	32/146 (21.9)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	34/149 (22.8)	41.4 (30.4, NE)	0.303	0.77 (0.47, 1.26)	
Age (<75 Years/>=75 Years): >= 75 Years					
Placebo	5/ 26 (19.2)	NE (13.1, NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 20 (20.0)	14.3 (NE , NE)	0.431	1.84 (0.40, 8.53)	

Race (Asian/White/Other): Asian

Alpelisib (Piqray®)

Seite 1342 von 2085

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	8/ 40 (20.0)	NE (11.0, NE)			
Alpelisib 300mg	6/ 34 (17.6)	41.4 (19.4, NE)	0.756	0.84 (0.27, 2.59)	
Race (Asian/White/Other): Black or African American					
Placebo	0/ 3 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 1 (100.0)	15.3 (NE , NE)			
Race (Asian/White/Other): Other					
Placebo	7/ 20 (35.0)	16.6 (5.5, NE)			
Alpelisib 300mg	3/ 17 (17.6)	NE (6.2, NE)	0.069	0.29 (0.07, 1.18)	
Race (Asian/White/Other): White					
Placebo	22/109 (20.2)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	28/117 (23.9)	35.0 (28.6, NE)	0.647	0.87 (0.49, 1.53)	
Region (Europe/North America/Asia/Latin America/Other): Asia					
Placebo	8/ 38 (21.1)	NE (11.0, NE)			
Alpelisib 300mg	5/ 32 (15.6)	41.4 (19.4, NE)	0.514	0.67 (0.20, 2.26)	
Region (Europe/North America/Asia/Latin America/Other): Europe					
Placebo	23/ 87 (26.4)	NE (9.2, NE)			
Alpelisib 300mg	20/ 86 (23.3)	35.0 (26.3, NE)	0.357	0.75 (0.40, 1.38)	

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Region (Europe/North America/Asia/Latin America/Other): Latin America					
Placebo	1/ 17 (5.9)	NE (13.1, NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 14 (14.3)	NE (6.2, NE)	0.449	2.50 (0.22, 28.86)	
Region (Europe/North America/Asia/Latin America/Other): North America					
Placebo	4/ 24 (16.7)	NE (5.6, NE)			
Alpelisib 300mg	5/ 19 (26.3)	28.6 (7.1, NE)	0.973	1.03 (0.24, 4.33)	
Region (Europe/North America/Asia/Latin America/Other): Other					
Placebo	1/ 6 (16.7)	NE (1.9, NE)			
Alpelisib 300mg	6/ 18 (33.3)	NE (3.6, NE)	0.875	1.20 (0.13, 11.43)	
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Primary resistant					
Placebo	4/ 22 (18.2)	NE (3.5, NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 23 (17.4)	19.4 (19.4, NE)	0.648	0.72 (0.17, 3.00)	
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Secondary resistant					
Placebo	31/127 (24.4)	NE (13.1, NE)			

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Alpelisib 300mg	Events/N (%)	33.2 (26.3, NE)	0.474	0.83 (0.50, 1.39)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Sensitive				
Placebo	1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)		
Alpelisib 300mg	4/ 20 (20.0)	NE (41.4, NE)	0.286	3.12 (0.35, 28.17)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): First Line				
Placebo	19/ 89 (21.3)	NE (16.6, NE)		
Alpelisib 300mg	14/ 88 (15.9)	NE (33.2, NE)	0.204	0.64 (0.32, 1.28)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): Second Line				
Placebo	18/ 82 (22.0)	NE (11.7, NE)		
Alpelisib 300mg	23/ 79 (29.1)	30.4 (14.7, NE)	0.948	1.02 (0.54, 1.92)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Adjuvant				
Placebo	16/ 84 (19.0)	NE (NE, NE)		
Alpelisib 300mg	16/ 78 (20.5)	NE (30.4, NE)	0.559	0.81 (0.39, 1.66)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Neoadjuvant				

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	3/ 22 (13.6)	NE (2.0, NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 24 (16.7)	41.4 (27.6, NE)	0.385	0.49	(0.10, 2.52)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): No Prior Use					
Placebo	18/ 65 (27.7)	NE (11.0, NE)			
Alpelisib 300mg	18/ 67 (26.9)	26.3 (14.3, NE)	0.786	1.09	(0.56, 2.12)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Resistant					
Placebo	18/ 70 (25.7)	NE (7.5, NE)			
Alpelisib 300mg	10/ 68 (14.7)	NE (27.6, NE)	0.054	0.47	(0.22, 1.03)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Sensitive					
Placebo	1/ 19 (5.3)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 20 (20.0)	NE (41.4, NE)	0.286	3.12	(0.35, 28.17)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)				
Placebo	7/ 23 (30.4)	NE (1.9, NE)		
Alpelisib 300mg	4/ 24 (16.7)	NE (11.1, NE)	0.388	0.52 (0.12, 2.29)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following metastatic treatment only)				
Placebo	9/ 45 (20.0)	NE (9.2, NE)		
Alpelisib 300mg	12/ 41 (29.3)	19.4 (14.3, NE)	0.420	1.44 (0.60, 3.46)
Prior Tamoxifen use (Yes/No): No				
Placebo	25/110 (22.7)	NE (19.4, NE)		
Alpelisib 300mg	26/109 (23.9)	33.2 (19.4, NE)	0.835	1.06 (0.61, 1.84)
Prior Tamoxifen use (Yes/No): Yes				
Placebo	12/ 62 (19.4)	NE (16.6, NE)		
Alpelisib 300mg	12/ 60 (20.0)	41.4 (30.4, NE)	0.130	0.50 (0.21, 1.22)

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
	Events/N (%)				
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Negative					
Placebo	8/ 38 (21.1)	NE (9.2, NE)			
Alpelisib 300mg	14/ 46 (30.4)	27.6 (11.1, NE)	0.506	1.38	(0.55, 3.46)
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Positive					
Placebo	29/132 (22.0)	NE (19.4, NE)			
Alpelisib 300mg	24/120 (20.0)	41.4 (30.4, NE)	0.184	0.69	(0.39, 1.19)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Both positive					
Placebo	29/132 (22.0)	NE (19.4, NE)			
Alpelisib 300mg	24/118 (20.3)	41.4 (30.4, NE)	0.209	0.70	(0.40, 1.22)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Positive Negative					
Placebo	8/ 38 (21.1)	NE (9.2, NE)			
Alpelisib 300mg	14/ 46 (30.4)	27.6 (11.1, NE)	0.506	1.38	(0.55, 3.46)
Number of metastatic sites (<3/>=3): < 3					
Placebo	27/113 (23.9)	NE (16.6, NE)			
Alpelisib 300mg	33/121 (27.3)	35.0 (27.6, NE)	0.547	0.85	(0.50, 1.43)
Number of metastatic sites (<3/>=3): >= 3					
Placebo	10/ 59 (16.9)	NE (9.2, NE)			

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Alpelisib 300mg	Events/N (%)	NE (NE , NE)	0.247	0.54 (0.18, 1.57)	
Visceral disease (Yes/No): No					
Placebo	16/ 72 (22.2)	NE (19.4, NE)			
Alpelisib 300mg	21/ 76 (27.6)	NE (26.3, NE)	0.929	0.97 (0.51, 1.86)	
Visceral disease (Yes/No): Yes					
Placebo	21/100 (21.0)	NE (13.1, NE)			
Alpelisib 300mg	17/ 93 (18.3)	41.4 (30.4, NE)	0.319	0.72 (0.38, 1.38)	
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E542K					
Placebo	7/ 29 (24.1)	NE (7.3, NE)			
Alpelisib 300mg	5/ 20 (25.0)	27.6 (6.2, NE)	0.966	1.03 (0.32, 3.31)	
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E545X					
Placebo	11/ 43 (25.6)	NE (9.2, NE)			
Alpelisib 300mg	13/ 45 (28.9)	30.4 (15.3, NE)	0.452	0.72 (0.31, 1.68)	
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): H1047X					
Placebo	15/ 81 (18.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	18/ 92 (19.6)	NE (41.4, NE)	0.811	0.92 (0.46, 1.83)	
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 20					
Placebo	15/ 81 (18.5)	NE (NE , NE)			

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)		p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Alpelisib 300mg	18/ 92 (19.6)	NE (41.4, NE)	0.811	0.92	(0.46, 1.83)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 9					
Placebo	19/ 77 (24.7)	NE (11.7, NE)			
Alpelisib 300mg	18/ 68 (26.5)	28.6 (19.4, NE)	0.447	0.77	(0.39, 1.51)

(1) Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

(2) Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

(3) Hazard Ratio for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

(4) based on Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/eff/ger_t112_01i.sas@@/main/1 06AUG20:14:42

Final

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

Table 11.2-1i
Stratified log-rank test and Cox regression model for time to definitive deterioration (modified),
defined as a ≥ 10 point increase in QLQ-C30 (symptoms) score in subgroup i
(Full Analysis Set, PIK3CA mutant cohort)
Dyspnea

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Absent					
Placebo	3/ 86 (3.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 85 (1.2)	NE (NE , NE)	0.231	0.27	(0.03, 2.64)
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Present					
Placebo	4/ 86 (4.7)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 84 (2.4)	NE (NE , NE)	0.340	0.45	(0.08, 2.45)
Presence of lung metastases (Yes/No): No					
Placebo	1/104 (1.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/112 (1.8)	NE (NE , NE)	0.779	1.41	(0.13, 15.60)
Presence of lung metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	6/ 68 (8.8)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 57 (1.8)	NE (NE , NE)	0.118	0.21	(0.02, 1.81)
Presence of liver metastases (Yes/No): No					
Placebo	6/118 (5.1)	NE (NE , NE)			

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
		Median Time (95% CI) (months) (1)	--	--	
	Events/N (%)		p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Alpelisib 300mg	2/120 (1.7)	NE (NE , NE)	0.096	0.28	(0.06, 1.39)
Presence of liver metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	1/ 54 (1.9)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 49 (2.0)	NE (NE , NE)	0.936	0.89	(0.05, 14.69)
Bone lesions only (Yes/No): No					
Placebo	6/137 (4.4)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/127 (2.4)	NE (NE , NE)	0.239	0.44	(0.11, 1.78)
Bone lesions only (Yes/No): Yes					
Placebo	1/ 35 (2.9)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 42 (0.0)	NE (NE , NE)	0.245	0.00	(0.00,)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): No prior use					
Placebo	6/161 (3.7)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/160 (1.9)	NE (NE , NE)	0.214	0.43	(0.11, 1.71)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): Prior use					
Placebo	1/ 11 (9.1)	NE (1.9, NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 9 (0.0)	NE (NE , NE)	0.317	0.00	(0.00,)
PTEN loss of expression (Yes/No): No					

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

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Placebo	7/157 (4.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/163 (1.8)	NE (NE , NE)	0.121	0.36	(0.09, 1.39)
PTEN loss of expression (Yes/No): Yes					
Placebo	0/ 14 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 6 (0.0)	NE (NE , NE)			
Age (<65 Years/>=65 Years): < 65 Years					
Placebo	5/ 89 (5.6)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 95 (2.1)	NE (NE , NE)	0.163	0.33	(0.06, 1.70)
Age (<65 Years/>=65 Years): >= 65 Years					
Placebo	2/ 83 (2.4)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 74 (1.4)	NE (NE , NE)	0.487	0.44	(0.04, 4.84)
Age (<75 Years/>=75 Years): < 75 Years					
Placebo	7/146 (4.8)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/149 (1.3)	NE (NE , NE)	0.050	0.24	(0.05, 1.14)
Age (<75 Years/>=75 Years): >= 75 Years					
Placebo	0/ 26 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 20 (5.0)	NE (14.8, NE)	0.114	898E6	(0.00,)

Race (Asian/White/Other): Asian

Alpelisib (Piqray®)

Seite 1353 von 2085

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
	Events/N (%)				
Placebo	2/ 40 (5.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 34 (2.9)	NE (NE , NE)	0.872	0.82 (0.07, 9.11)	
Race (Asian/White/Other): Black or African American					
Placebo	0/ 3 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 1 (0.0)	NE (NE , NE)			
Race (Asian/White/Other): Other					
Placebo	1/ 20 (5.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 17 (0.0)	NE (NE , NE)	0.450	0.00 (0.00,)	
Race (Asian/White/Other): White					
Placebo	4/109 (3.7)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/117 (1.7)	NE (NE , NE)	0.157	0.31 (0.05, 1.72)	
Region (Europe/North America/Asia/Latin America/Other): Asia					
Placebo	2/ 38 (5.3)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 32 (3.1)	NE (NE , NE)	0.856	0.80 (0.07, 8.90)	
Region (Europe/North America/Asia/Latin America/Other): Europe					
Placebo	3/ 87 (3.4)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 86 (2.3)	NE (NE , NE)	0.463	0.52 (0.09, 3.12)	

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
	Events/N (%)				
Region (Europe/North America/Asia/Latin America/Other): Latin America					
Placebo	0/ 17 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 14 (0.0)	NE (NE , NE)			
Region (Europe/North America/Asia/Latin America/Other): North America					
Placebo	2/ 24 (8.3)	NE (9.4, NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	0.186	0.00	(0.00,)
Region (Europe/North America/Asia/Latin America/Other): Other					
Placebo	0/ 6 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 18 (0.0)	NE (NE , NE)			
ECOG performance status (0/1): 0					
Placebo	2/113 (1.8)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/112 (2.7)	NE (NE , NE)	0.745	1.35	(0.22, 8.09)
ECOG performance status (0/1): 1					
Placebo	5/ 58 (8.6)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 56 (0.0)	NE (NE , NE)	0.024	0.00	(0.00,)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Primary resistant					
Placebo	1/ 22 (4.5)	NE (5.5, NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 23 (0.0)	NE (NE , NE)	0.061	0.00	(0.00,)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Secondary resistant					
Placebo	6/127 (4.7)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/119 (0.8)	NE (NE , NE)	0.060	0.17	(0.02, 1.39)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Sensitive					
Placebo	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 20 (10.0)	NE (NE , NE)	0.183	717E5	(0.00,)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): First Line					
Placebo	2/ 89 (2.2)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/ 88 (3.4)	NE (NE , NE)	0.766	1.31	(0.22, 7.85)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): Second Line					
Placebo	5/ 82 (6.1)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 79 (0.0)	NE (NE , NE)	0.025	0.00	(0.00,)

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Adjuvant					
Placebo	4/ 84 (4.8)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 78 (1.3)	NE (NE , NE)	0.246	0.28	(0.03, 2.74)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Neoadjuvant					
Placebo	0/ 22 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 24 (4.2)	NE (NE , NE)	0.564	385E5	(0.00,)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): No Prior Use					
Placebo	3/ 65 (4.6)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 67 (1.5)	NE (NE , NE)	0.327	0.34	(0.04, 3.27)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Resistant					
Placebo	2/ 70 (2.9)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 68 (1.5)	NE (NE , NE)	0.455	0.41	(0.04, 4.55)

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

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Sensitive					
Placebo	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 20 (10.0)	NE (NE , NE)	0.183	717E5	(0.00,)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)					
Placebo	2/ 23 (8.7)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 24 (0.0)	NE (NE , NE)	0.480	0.00	(0.00,)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following metastatic treatment only)					
Placebo	3/ 45 (6.7)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 41 (0.0)	NE (NE , NE)	0.108	0.00	(0.00,)

Prior Tamoxifen use (Yes/No): No

Alpelisib (Piqray®)

Seite 1358 von 2085

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
	Events/N (%)				
Placebo	4/110 (3.6)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/109 (2.8)	NE (NE , NE)	0.673	0.72 (0.16, 3.24)	
Prior Tamoxifen use (Yes/No): Yes					
Placebo	3/ 62 (4.8)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 60 (0.0)	NE (NE , NE)	0.028	0.00 (0.00,)	
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Negative					
Placebo	4/ 38 (10.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 46 (0.0)	NE (NE , NE)	0.041	0.00 (0.00,)	
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Positive					
Placebo	3/132 (2.3)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/120 (2.5)	NE (NE , NE)	0.887	0.89 (0.18, 4.43)	
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Both positive					
Placebo	3/132 (2.3)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/118 (2.5)	NE (NE , NE)	0.912	0.91 (0.18, 4.55)	
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Positive Negative					
Placebo	4/ 38 (10.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 46 (0.0)	NE (NE , NE)	0.041	0.00 (0.00,)	

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
	Events/N (%)				
Number of metastatic sites (<3/>=3): < 3					
Placebo	4/113 (3.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/121 (2.5)	NE (NE , NE)	0.443	0.56	(0.13, 2.51)
Number of metastatic sites (<3/>=3): >= 3					
Placebo	3/ 59 (5.1)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 48 (0.0)	NE (NE , NE)	0.113	0.00	(0.00,)
Visceral disease (Yes/No): No					
Placebo	1/ 72 (1.4)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 76 (1.3)	NE (NE , NE)	0.881	0.81	(0.05, 12.94)
Visceral disease (Yes/No): Yes					
Placebo	6/100 (6.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 93 (2.2)	NE (NE , NE)	0.137	0.31	(0.06, 1.57)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E542K					
Placebo	2/ 29 (6.9)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)	0.280	0.00	(0.00,)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E545X					
Placebo	3/ 43 (7.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 45 (4.4)	NE (NE , NE)	0.558	0.59	(0.10, 3.55)

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
	Events/N (%)			
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): H1047X				
Placebo	2/ 81 (2.5)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	1/ 92 (1.1)	NE (NE , NE)	0.621	0.54 (0.04, 6.51)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 20				
Placebo	2/ 81 (2.5)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	1/ 92 (1.1)	NE (NE , NE)	0.621	0.54 (0.04, 6.51)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 9				
Placebo	5/ 77 (6.5)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	2/ 68 (2.9)	NE (NE , NE)	0.282	0.42 (0.08, 2.16)

(1) Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

(2) Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

(3) Hazard Ratio for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

(4) based on Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/eff/ger_t112_01i.sas@@/main/1 06AUG20:14:42

Final

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

Table 11.2-1i
Stratified log-rank test and Cox regression model for time to definitive deterioration (modified),
defined as a ≥ 10 point increase in QLQ-C30 (symptoms) score in subgroup i
(Full Analysis Set, PIK3CA mutant cohort)
Insomnia

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Absent				
Placebo	6/ 86 (7.0)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	8/ 85 (9.4)	NE (NE , NE)	0.971	1.02 (0.35, 2.95)
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Present				
Placebo	13/ 86 (15.1)	41.7 (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	8/ 84 (9.5)	NE (NE , NE)	0.241	0.61 (0.25, 1.49)
Presence of lung metastases (Yes/No): No				
Placebo	9/104 (8.7)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	12/112 (10.7)	NE (NE , NE)	0.909	0.96 (0.40, 2.28)
Presence of lung metastases (Yes/No): Yes				
Placebo	10/ 68 (14.7)	41.7 (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	4/ 57 (7.0)	NE (NE , NE)	0.246	0.51 (0.16, 1.65)
Presence of liver metastases (Yes/No): No				
Placebo	12/118 (10.2)	41.7 (41.7, NE)		

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
		Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Alpelisib 300mg	Events/N (%)	NE (NE , NE)	0.322	0.65	(0.28, 1.52)
Presence of liver metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	7/ 54 (13.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	6/ 49 (12.2)	NE (NE , NE)	0.744	0.86	(0.29, 2.58)
Bone lesions only (Yes/No): No					
Placebo	15/137 (10.9)	41.7 (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	12/127 (9.4)	NE (NE , NE)	0.467	0.77	(0.36, 1.65)
Bone lesions only (Yes/No): Yes					
Placebo	4/ 35 (11.4)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 42 (9.5)	NE (34.3, NE)	0.649	0.72	(0.18, 2.91)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): No prior use					
Placebo	18/161 (11.2)	41.7 (41.7, NE)			
Alpelisib 300mg	14/160 (8.8)	NE (NE , NE)	0.280	0.68	(0.34, 1.38)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): Prior use					
Placebo	1/ 11 (9.1)	NE (1.9, NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 9 (22.2)	NE (1.9, NE)	0.456	2.53	(0.21, 31.24)
PTEN loss of expression (Yes/No): No					

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

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Placebo	19/157 (12.1)	41.7 (41.7, NE)			
Alpelisib 300mg	15/163 (9.2)	NE (NE , NE)	0.239	0.68	(0.34, 1.34)
PTEN loss of expression (Yes/No): Yes					
Placebo	0/ 14 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 6 (16.7)	NE (1.9, NE)	0.025	11E12	(0.00,)
Age (<65 Years/>=65 Years): < 65 Years					
Placebo	13/ 89 (14.6)	41.7 (41.7, NE)			
Alpelisib 300mg	7/ 95 (7.4)	NE (NE , NE)	0.137	0.50	(0.20, 1.29)
Age (<65 Years/>=65 Years): >= 65 Years					
Placebo	6/ 83 (7.2)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	9/ 74 (12.2)	NE (NE , NE)	0.480	1.47	(0.51, 4.24)
Age (<75 Years/>=75 Years): < 75 Years					
Placebo	18/146 (12.3)	41.7 (41.7, NE)			
Alpelisib 300mg	15/149 (10.1)	NE (NE , NE)	0.289	0.70	(0.35, 1.41)
Age (<75 Years/>=75 Years): >= 75 Years					
Placebo	1/ 26 (3.8)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 20 (5.0)	NE (NE , NE)	1.000	1.00	(0.06, 15.99)

Race (Asian/White/Other): Asian

Alpelisib (Piqray®)

Seite 1364 von 2085

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

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Placebo	2/ 40 (5.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/ 34 (8.8)	NE (NE , NE)	0.535	1.75	(0.29, 10.61)
Race (Asian/White/Other): Black or African American					
Placebo	0/ 3 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 1 (0.0)	NE (NE , NE)			
Race (Asian/White/Other): Other					
Placebo	0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 17 (0.0)	NE (NE , NE)			
Race (Asian/White/Other): White					
Placebo	17/109 (15.6)	41.7 (41.7, NE)			
Alpelisib 300mg	13/117 (11.1)	NE (NE , NE)	0.101	0.53	(0.25, 1.13)
Region (Europe/North America/Asia/Latin America/Other): Asia					
Placebo	2/ 38 (5.3)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 32 (6.3)	NE (NE , NE)	0.856	1.20	(0.17, 8.61)
Region (Europe/North America/Asia/Latin America/Other): Europe					
Placebo	12/ 87 (13.8)	41.7 (41.7, NE)			
Alpelisib 300mg	10/ 86 (11.6)	NE (NE , NE)	0.337	0.65	(0.27, 1.56)

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Region (Europe/North America/Asia/Latin America/Other): Latin America					
Placebo	1/ 17 (5.9)	NE (13.9, NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 14 (7.1)	NE (NE , NE)	0.744	1.58 (0.10, 25.30)	
Region (Europe/North America/Asia/Latin America/Other): North America					
Placebo	3/ 24 (12.5)	NE (5.6, NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 19 (5.3)	NE (NE , NE)	0.344	0.34 (0.03, 3.47)	
Region (Europe/North America/Asia/Latin America/Other): Other					
Placebo	1/ 6 (16.7)	NE (1.9, NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 18 (11.1)	NE (NE , NE)	0.666	0.55 (0.03, 8.78)	
ECOG performance status (0/1): 0					
Placebo	10/113 (8.8)	41.7 (41.7, NE)			
Alpelisib 300mg	10/112 (8.9)	NE (NE , NE)	0.860	0.92 (0.37, 2.29)	
ECOG performance status (0/1): 1					
Placebo	9/ 58 (15.5)	NE (14.8, NE)			
Alpelisib 300mg	6/ 56 (10.7)	NE (NE , NE)	0.595	0.75 (0.26, 2.17)	

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Primary resistant					
Placebo	1/ 22 (4.5)	NE (3.5, NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 23 (4.3)	NE (NE , NE)	0.629	0.50 (0.03, 8.75)	
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Secondary resistant					
Placebo	16/127 (12.6)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	13/119 (10.9)	NE (NE , NE)	0.678	0.89 (0.42, 1.87)	
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Sensitive					
Placebo	2/ 19 (10.5)	41.7 (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 20 (10.0)	NE (34.3, NE)	0.849	0.83 (0.12, 5.92)	
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): First Line					
Placebo	11/ 89 (12.4)	41.7 (41.7, NE)			
Alpelisib 300mg	8/ 88 (9.1)	NE (NE , NE)	0.221	0.56 (0.22, 1.44)	
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): Second Line					
Placebo	8/ 82 (9.8)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	8/ 79 (10.1)	NE (NE , NE)	0.961	0.98 (0.36, 2.65)	

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

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Adjuvant					
Placebo	12/ 84 (14.3)	41.7 (41.7, NE)			
Alpelisib 300mg	8/ 78 (10.3)	NE (NE , NE)	0.251	0.59	(0.24, 1.48)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Neoadjuvant					
Placebo	0/ 22 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 24 (4.2)	NE (NE , NE)	0.593	363E5	(0.00,)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): No Prior Use					
Placebo	7/ 65 (10.8)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	7/ 67 (10.4)	NE (NE , NE)	0.951	1.06	(0.37, 3.05)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Resistant					
Placebo	9/ 70 (12.9)	NE (25.6, NE)			
Alpelisib 300mg	6/ 68 (8.8)	NE (NE , NE)	0.203	0.50	(0.17, 1.49)

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
		Median Time (95% CI) (months) (1)	--	--	
	Events/N (%)		p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Sensitive					
Placebo	2/ 19 (10.5)	41.7 (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 20 (10.0)	NE (34.3, NE)	0.849	0.83	(0.12, 5.92)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)					
Placebo	4/ 23 (17.4)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 24 (8.3)	NE (11.1, NE)	0.845	0.83	(0.12, 5.66)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following metastatic treatment only)					
Placebo	4/ 45 (8.9)	NE (14.8, NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 41 (9.8)	NE (NE , NE)	0.987	1.01	(0.25, 4.06)

Prior Tamoxifen use (Yes/No): No

Alpelisib (Piqray®)

Seite 1369 von 2085

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	14/110 (12.7)	41.7 (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	12/109 (11.0)	NE (34.3, NE)	0.789	0.90 (0.41, 1.95)	
Prior Tamoxifen use (Yes/No): Yes					
Placebo	5/ 62 (8.1)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 60 (6.7)	NE (NE , NE)	0.283	0.45 (0.11, 1.89)	
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Negative					
Placebo	6/ 38 (15.8)	NE (13.9, NE)			
Alpelisib 300mg	9/ 46 (19.6)	NE (NE , NE)	0.641	1.29 (0.43, 3.89)	
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Positive					
Placebo	13/132 (9.8)	41.7 (41.7, NE)			
Alpelisib 300mg	7/120 (5.8)	NE (NE , NE)	0.085	0.46 (0.18, 1.18)	
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Both positive					
Placebo	13/132 (9.8)	41.7 (41.7, NE)			
Alpelisib 300mg	7/118 (5.9)	NE (NE , NE)	0.097	0.48 (0.19, 1.21)	
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Positive Negative					
Placebo	6/ 38 (15.8)	NE (13.9, NE)			
Alpelisib 300mg	9/ 46 (19.6)	NE (NE , NE)	0.641	1.29 (0.43, 3.89)	

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Number of metastatic sites (<3/>=3): < 3				
Placebo	11/113 (9.7)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	10/121 (8.3)	NE (NE , NE)	0.361	0.69 (0.29, 1.63)
Number of metastatic sites (<3/>=3): >= 3				
Placebo	8/ 59 (13.6)	41.7 (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	6/ 48 (12.5)	NE (NE , NE)	0.730	0.83 (0.29, 2.40)
Visceral disease (Yes/No): No				
Placebo	5/ 72 (6.9)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	8/ 76 (10.5)	NE (NE , NE)	0.794	1.16 (0.38, 3.56)
Visceral disease (Yes/No): Yes				
Placebo	14/100 (14.0)	41.7 (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	8/ 93 (8.6)	NE (NE , NE)	0.214	0.61 (0.25, 1.47)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E542K				
Placebo	5/ 29 (17.2)	NE (14.8, NE)		
Alpelisib 300mg	2/ 20 (10.0)	NE (NE , NE)	0.413	0.42 (0.05, 3.60)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E545X				
Placebo	4/ 43 (9.3)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	4/ 45 (8.9)	NE (NE , NE)	0.650	0.71 (0.16, 3.20)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): H1047X					
Placebo	7/ 81 (8.6)	41.7 (41.7, NE)			
Alpelisib 300mg	9/ 92 (9.8)	NE (NE , NE)	0.949	1.04 (0.38, 2.82)	
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 20					
Placebo	7/ 81 (8.6)	41.7 (41.7, NE)			
Alpelisib 300mg	9/ 92 (9.8)	NE (NE , NE)	0.949	1.04 (0.38, 2.82)	
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 9					
Placebo	11/ 77 (14.3)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	7/ 68 (10.3)	NE (NE , NE)	0.224	0.52 (0.18, 1.52)	

(1) Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

(2) Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

(3) Hazard Ratio for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

(4) based on Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/eff/ger_t112_01i.sas@@/main/1 06AUG20:14:42

Final

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

Table 11.2-1i
Stratified log-rank test and Cox regression model for time to definitive deterioration (modified),
defined as a ≥ 10 point increase in QLQ-C30 (symptoms) score in subgroup i
(Full Analysis Set, PIK3CA mutant cohort)
Appetite Loss

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Absent					
Placebo	3/ 86 (3.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	5/ 85 (5.9)	NE (NE , NE)	0.656	1.38	(0.33, 5.80)
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Present					
Placebo	8/ 86 (9.3)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	6/ 84 (7.1)	NE (NE , NE)	0.572	0.74	(0.26, 2.13)
Presence of liver metastases (Yes/No): No					
Placebo	7/118 (5.9)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	6/120 (5.0)	NE (NE , NE)	0.612	0.76	(0.25, 2.25)
Presence of liver metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	4/ 54 (7.4)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	5/ 49 (10.2)	NE (NE , NE)	0.722	1.27	(0.34, 4.76)
Bone lesions only (Yes/No): No					
Placebo	10/137 (7.3)	NE (NE , NE)			

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
		Median Time (95% CI) (months) (1)	--	--	
	Events/N (%)		p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Alpelisib 300mg	8/127 (6.3)	NE (NE , NE)	0.556	0.76	(0.30, 1.92)
Bone lesions only (Yes/No): Yes					
Placebo	1/ 35 (2.9)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/ 42 (7.1)	NE (NE , NE)	0.424	2.44	(0.25, 23.50)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): No prior use					
Placebo	10/161 (6.2)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	11/160 (6.9)	NE (NE , NE)	0.974	1.01	(0.43, 2.39)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): Prior use					
Placebo	1/ 11 (9.1)	NE (1.9, NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 9 (0.0)	NE (NE , NE)	0.317	0.00	(0.00,)
PTEN loss of expression (Yes/No): No					
Placebo	11/157 (7.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	11/163 (6.7)	NE (NE , NE)	0.771	0.88	(0.38, 2.04)
PTEN loss of expression (Yes/No): Yes					
Placebo	0/ 14 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 6 (0.0)	NE (NE , NE)			

Age (<65 Years/>=65 Years): < 65 Years

Alpelisib (Piqray®)

Seite 1374 von 2085

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	6/ 89 (6.7)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	6/ 95 (6.3)	NE (NE , NE)	0.823	0.88	(0.28, 2.75)
Age (<65 Years/>=65 Years): >= 65 Years					
Placebo	5/ 83 (6.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	5/ 74 (6.8)	NE (NE , NE)	0.988	0.99	(0.29, 3.43)
Age (<75 Years/>=75 Years): < 75 Years					
Placebo	10/146 (6.8)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	10/149 (6.7)	NE (NE , NE)	0.805	0.90	(0.37, 2.16)
Age (<75 Years/>=75 Years): >= 75 Years					
Placebo	1/ 26 (3.8)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 20 (5.0)	NE (NE , NE)	0.967	0.94	(0.06, 15.09)
Race (Asian/White/Other): Asian					
Placebo	3/ 40 (7.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 34 (2.9)	NE (NE , NE)	0.396	0.39	(0.04, 3.76)
Race (Asian/White/Other): Black or African American					
Placebo	0/ 3 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 1 (0.0)	NE (NE , NE)			
Race (Asian/White/Other): Other					

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
	Events/N (%)				
Placebo	2/ 20 (10.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/ 17 (17.6)	NE (NE , NE)	0.300	2.51	(0.42, 15.11)
Race (Asian/White/Other): White					
Placebo	6/109 (5.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	7/117 (6.0)	NE (NE , NE)	0.872	0.91	(0.30, 2.75)
Region (Europe/North America/Asia/Latin America/Other): Asia					
Placebo	3/ 38 (7.9)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 32 (0.0)	NE (NE , NE)	0.119	0.00	(0.00,)
Region (Europe/North America/Asia/Latin America/Other): Europe					
Placebo	5/ 87 (5.7)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	9/ 86 (10.5)	NE (NE , NE)	0.304	1.76	(0.59, 5.29)
Region (Europe/North America/Asia/Latin America/Other): Latin America					
Placebo	2/ 17 (11.8)	NE (13.9, NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 14 (0.0)	NE (NE , NE)	0.279	0.00	(0.00,)
Region (Europe/North America/Asia/Latin America/Other): North America					

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	1/ 24 (4.2)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 19 (5.3)	NE (NE , NE)	0.714	1.67	(0.10, 27.05)
Region (Europe/North America/Asia/Latin America/Other): Other					
Placebo	0/ 6 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 18 (5.6)	NE (NE , NE)	0.655	324E5	(0.00,)
ECOG performance status (0/1): 0					
Placebo	6/113 (5.3)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	8/112 (7.1)	NE (NE , NE)	0.822	1.13	(0.39, 3.26)
ECOG performance status (0/1): 1					
Placebo	5/ 58 (8.6)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/ 56 (5.4)	NE (NE , NE)	0.724	0.77	(0.18, 3.31)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Primary resistant					
Placebo	2/ 22 (9.1)	NE (5.5, NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 23 (4.3)	NE (NE , NE)	0.107	0.16	(0.01, 1.92)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Secondary resistant					
Placebo	8/127 (6.3)	NE (NE , NE)			

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
		Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Alpelisib 300mg	6/119 (5.0)	NE (NE , NE)	0.696	0.81	(0.28, 2.35)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Sensitive					
Placebo	1/ 19 (5.3)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/ 20 (15.0)	NE (NE , NE)	0.387	2.60	(0.27, 25.21)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): First Line					
Placebo	5/ 89 (5.6)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	8/ 88 (9.1)	NE (NE , NE)	0.456	1.53	(0.50, 4.69)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): Second Line					
Placebo	6/ 82 (7.3)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/ 79 (3.8)	NE (NE , NE)	0.287	0.48	(0.12, 1.92)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Adjuvant					
Placebo	5/ 84 (6.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	6/ 78 (7.7)	NE (NE , NE)	0.569	1.44	(0.41, 5.12)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Neoadjuvant					

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Placebo	1/ 22 (4.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 24 (0.0)	NE (NE , NE)	0.264	0.00	(0.00,)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): No Prior Use					
Placebo	5/ 65 (7.7)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	5/ 67 (7.5)	NE (NE , NE)	0.972	0.98	(0.28, 3.41)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Resistant					
Placebo	4/ 70 (5.7)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	5/ 68 (7.4)	NE (NE , NE)	0.736	1.26	(0.34, 4.71)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Sensitive					
Placebo	1/ 19 (5.3)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/ 20 (15.0)	NE (NE , NE)	0.387	2.60	(0.27, 25.21)

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
		Median Time (95% CI)	--	--	
	Events/N (%)	(months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)					
Placebo	3/ 23 (13.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 24 (4.2)	NE (NE , NE)	0.766	0.69	(0.06, 8.02)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following metastatic treatment only)					
Placebo	3/ 45 (6.7)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 41 (4.9)	NE (NE , NE)	0.637	0.65	(0.11, 3.91)
Prior Tamoxifen use (Yes/No): No					
Placebo	8/110 (7.3)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	8/109 (7.3)	NE (NE , NE)	0.974	1.02	(0.38, 2.71)
Prior Tamoxifen use (Yes/No): Yes					
Placebo	3/ 62 (4.8)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/ 60 (5.0)	NE (NE , NE)	0.696	0.73	(0.15, 3.64)

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Number of metastatic sites (<3/>=3): < 3					
Placebo	6/113 (5.3)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	7/121 (5.8)	NE (NE , NE)	0.954	0.97	(0.32, 2.89)
Number of metastatic sites (<3/>=3): >= 3					
Placebo	5/ 59 (8.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 48 (8.3)	NE (NE , NE)	0.803	0.84	(0.23, 3.16)
Visceral disease (Yes/No): No					
Placebo	1/ 72 (1.4)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/ 76 (3.9)	NE (NE , NE)	0.419	2.47	(0.26, 23.76)
Visceral disease (Yes/No): Yes					
Placebo	10/100 (10.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	8/ 93 (8.6)	NE (NE , NE)	0.605	0.78	(0.31, 1.99)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E542K					
Placebo	2/ 29 (6.9)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 20 (5.0)	NE (NE , NE)	0.922	0.89	(0.08, 9.95)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E545X					
Placebo	3/ 43 (7.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 45 (4.4)	NE (NE , NE)	0.572	0.60	(0.10, 3.64)

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): H1047X					
Placebo	4/ 81 (4.9)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	7/ 92 (7.6)	NE (NE , NE)	0.501	1.54	(0.44, 5.38)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 20					
Placebo	4/ 81 (4.9)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	7/ 92 (7.6)	NE (NE , NE)	0.501	1.54	(0.44, 5.38)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 9					
Placebo	6/ 77 (7.8)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/ 68 (4.4)	NE (NE , NE)	0.392	0.55	(0.14, 2.21)

(1) Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

(2) Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

(3) Hazard Ratio for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

(4) based on Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/eff/ger_t112_01i.sas@@/main/1 06AUG20:14:42

Final

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

Table 11.2-1i
Stratified log-rank test and Cox regression model for time to definitive deterioration (modified),
defined as a ≥ 10 point increase in QLQ-C30 (symptoms) score in subgroup i
(Full Analysis Set, PIK3CA mutant cohort)
Constipation

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
		Median Time (95% CI) (months) (1)	--	--	
	Events/N (%)		p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Absent					
Placebo	7/ 86 (8.1)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 85 (4.7)	NE (NE , NE)	0.247	0.49	(0.14, 1.68)
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Present					
Placebo	4/ 86 (4.7)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 84 (2.4)	NE (NE , NE)	0.396	0.49	(0.09, 2.68)
Presence of lung metastases (Yes/No): No					
Placebo	8/104 (7.7)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	4/112 (3.6)	NE (NE , NE)	0.108	0.38	(0.12, 1.29)
Presence of lung metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	3/ 68 (4.4)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 57 (3.5)	NE (NE , NE)	0.768	0.77	(0.13, 4.61)
Presence of liver metastases (Yes/No): No					
Placebo	10/118 (8.5)	NE (NE , NE)			

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Alpelisib 300mg	Events/N (%)	NE (NE , NE)	0.115	0.43 (0.15, 1.27)	
Presence of liver metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	1/ 54 (1.9)	NE (NE , NE)	0.939	1.12 (0.07, 17.84)	
Alpelisib 300mg	1/ 49 (2.0)	NE (NE , NE)			
Bone lesions only (Yes/No): No					
Placebo	8/137 (5.8)	NE (NE , NE)	0.228	0.49 (0.15, 1.61)	
Alpelisib 300mg	4/127 (3.1)	NE (NE , NE)			
Bone lesions only (Yes/No): Yes					
Placebo	3/ 35 (8.6)	NE (NE , NE)	0.526	0.56 (0.09, 3.37)	
Alpelisib 300mg	2/ 42 (4.8)	NE (NE , NE)			
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): No prior use					
Placebo	10/161 (6.2)	NE (NE , NE)	0.239	0.55 (0.20, 1.51)	
Alpelisib 300mg	6/160 (3.8)	NE (NE , NE)			
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): Prior use					
Placebo	1/ 11 (9.1)	NE (4.7, NE)	0.221	0.00 (0.00,)	
Alpelisib 300mg	0/ 9 (0.0)	NE (NE , NE)			
PTEN loss of expression (Yes/No): No					

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
	Events/N (%)				
Placebo	10/157 (6.4)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	5/163 (3.1)	NE (NE , NE)	0.107	0.42 (0.14, 1.24)	
PTEN loss of expression (Yes/No): Yes					
Placebo	1/ 14 (7.1)	NE (1.9, NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 6 (16.7)	NE (1.9, NE)	0.531	2.50 (0.13, 47.28)	
Age (<65 Years/>=65 Years): < 65 Years					
Placebo	4/ 89 (4.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/ 95 (3.2)	NE (NE , NE)	0.415	0.54 (0.12, 2.42)	
Age (<65 Years/>=65 Years): >= 65 Years					
Placebo	7/ 83 (8.4)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/ 74 (4.1)	NE (NE , NE)	0.266	0.47 (0.12, 1.85)	
Age (<75 Years/>=75 Years): < 75 Years					
Placebo	9/146 (6.2)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	6/149 (4.0)	NE (NE , NE)	0.289	0.58 (0.20, 1.62)	
Age (<75 Years/>=75 Years): >= 75 Years					
Placebo	2/ 26 (7.7)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)	0.211	0.00 (0.00,)	

Race (Asian/White/Other): Asian

Alpelisib (Piqray®)

Seite 1385 von 2085

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
	Events/N (%)				
Placebo	2/ 40 (5.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 34 (2.9)	NE (NE , NE)	0.580	0.51 (0.05, 5.70)	
Race (Asian/White/Other): Black or African American					
Placebo	0/ 3 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 1 (0.0)	NE (NE , NE)			
Race (Asian/White/Other): Other					
Placebo	3/ 20 (15.0)	NE (11.5, NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 17 (0.0)	NE (NE , NE)	0.062	0.00 (0.00,)	
Race (Asian/White/Other): White					
Placebo	6/109 (5.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	5/117 (4.3)	NE (NE , NE)	0.486	0.66 (0.20, 2.16)	
Region (Europe/North America/Asia/Latin America/Other): Asia					
Placebo	2/ 38 (5.3)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 32 (3.1)	NE (NE , NE)	0.586	0.52 (0.05, 5.74)	
Region (Europe/North America/Asia/Latin America/Other): Europe					
Placebo	7/ 87 (8.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/ 86 (3.5)	NE (NE , NE)	0.221	0.43 (0.11, 1.73)	

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Region (Europe/North America/Asia/Latin America/Other): Latin America				
Placebo	1/ 17 (5.9)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	1/ 14 (7.1)	NE (NE , NE)	0.744	0.63 (0.04, 10.12)
Region (Europe/North America/Asia/Latin America/Other): North America				
Placebo	1/ 24 (4.2)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	0.460	0.00 (0.00,)
Region (Europe/North America/Asia/Latin America/Other): Other				
Placebo	0/ 6 (0.0)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	1/ 18 (5.6)	NE (NE , NE)	0.480	471E5 (0.00,)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Primary resistant				
Placebo	1/ 22 (4.5)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	1/ 23 (4.3)	NE (NE , NE)	0.986	0.98 (0.06, 15.74)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Secondary resistant				
Placebo	7/127 (5.5)	NE (NE , NE)		

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
		Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Alpelisib 300mg	4/119 (3.4)	NE (NE , NE)	0.368	0.57	(0.17, 1.97)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Sensitive					
Placebo	2/ 19 (10.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)	0.141	0.00	(0.00,)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): First Line					
Placebo	6/ 89 (6.7)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 88 (1.1)	NE (NE , NE)	0.045	0.15	(0.02, 1.27)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): Second Line					
Placebo	5/ 82 (6.1)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	5/ 79 (6.3)	NE (NE , NE)	0.907	0.93	(0.27, 3.22)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Adjuvant					
Placebo	6/ 84 (7.1)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 78 (1.3)	NE (NE , NE)	0.045	0.15	(0.02, 1.27)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Neoadjuvant					

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Placebo	1/ 22 (4.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 24 (4.2)	NE (NE , NE)	0.636	0.50	(0.03, 9.01)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): No Prior Use					
Placebo	4/ 65 (6.2)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 67 (6.0)	NE (NE , NE)	0.952	1.04	(0.26, 4.21)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Resistant					
Placebo	4/ 70 (5.7)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 68 (1.5)	NE (NE , NE)	0.140	0.22	(0.02, 1.98)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Sensitive					
Placebo	2/ 19 (10.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)	0.141	0.00	(0.00,)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)					
Placebo	1/ 23 (4.3)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 24 (0.0)	NE (NE , NE)	0.480	0.00	(0.00,)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following metastatic treatment only)					
Placebo	3/ 45 (6.7)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 41 (9.8)	NE (NE , NE)	0.600	1.49	(0.33, 6.68)
Prior Tamoxifen use (Yes/No): No					
Placebo	7/110 (6.4)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	4/109 (3.7)	NE (NE , NE)	0.357	0.57	(0.17, 1.94)
Prior Tamoxifen use (Yes/No): Yes					
Placebo	4/ 62 (6.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 60 (3.3)	NE (NE , NE)	0.304	0.42	(0.07, 2.34)

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Negative	Events/N (%)			
Placebo	4/ 38 (10.5)	NE (11.5, NE)		
Alpelisib 300mg	2/ 46 (4.3)	NE (NE , NE)	0.188	0.33 (0.06, 1.85)
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Positive				
Placebo	7/132 (5.3)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	4/120 (3.3)	NE (NE , NE)	0.580	0.70 (0.20, 2.48)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Both positive				
Placebo	7/132 (5.3)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	4/118 (3.4)	NE (NE , NE)	0.600	0.71 (0.20, 2.53)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Positive Negative				
Placebo	4/ 38 (10.5)	NE (11.5, NE)		
Alpelisib 300mg	2/ 46 (4.3)	NE (NE , NE)	0.188	0.33 (0.06, 1.85)
Number of metastatic sites (<3/>=3): < 3				
Placebo	7/113 (6.2)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	5/121 (4.1)	NE (NE , NE)	0.376	0.60 (0.19, 1.89)
Number of metastatic sites (<3/>=3): >= 3				
Placebo	4/ 59 (6.8)	NE (NE , NE)		

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Alpelisib 300mg	Events/N (%)	NE (NE , NE)	0.250	0.30 (0.03, 2.69)	
Visceral disease (Yes/No): No					
Placebo	7/ 72 (9.7)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 76 (5.3)	NE (NE , NE)	0.243	0.49 (0.14, 1.67)	
Visceral disease (Yes/No): Yes					
Placebo	4/100 (4.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 93 (2.2)	NE (NE , NE)	0.396	0.49 (0.09, 2.68)	
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E542K					
Placebo	0/ 29 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 20 (5.0)	NE (NE , NE)	0.212	137E6 (0.00,)	
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E545X					
Placebo	4/ 43 (9.3)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 45 (2.2)	NE (NE , NE)	0.133	0.22 (0.02, 1.94)	
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): H1047X					
Placebo	5/ 81 (6.2)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 92 (2.2)	NE (NE , NE)	0.119	0.29 (0.06, 1.51)	
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 20					
Placebo	5/ 81 (6.2)	NE (NE , NE)			

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)		p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Alpelisib 300mg	2/ 92 (2.2)	NE (NE , NE)	0.119	0.29	(0.06, 1.51)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 9					
Placebo	4/ 77 (5.2)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/ 68 (4.4)	NE (NE , NE)	0.829	0.85	(0.19, 3.80)

(1) Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

(2) Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

(3) Hazard Ratio for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

(4) based on Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/eff/ger_t112_01i.sas@@/main/1 06AUG20:14:42

Final

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

Table 11.2-1i
Stratified log-rank test and Cox regression model for time to definitive deterioration (modified),
defined as a ≥ 10 point increase in QLQ-C30 (symptoms) score in subgroup i
(Full Analysis Set, PIK3CA mutant cohort)
Diarrhea

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Absent					
Placebo	1/ 86 (1.2)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 85 (2.4)	NE (NE , NE)	0.676	1.66	(0.15, 18.35)
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Present					
Placebo	0/ 86 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 84 (1.2)	NE (NE , NE)			
Presence of lung metastases (Yes/No): No					
Placebo	1/104 (1.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/112 (2.7)	NE (NE , NE)	0.611	1.80	(0.18, 18.00)
Presence of lung metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	0/ 68 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 57 (0.0)	NE (NE , NE)			
Presence of liver metastases (Yes/No): No					
Placebo	1/118 (0.8)	NE (NE , NE)			

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)		p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Alpelisib 300mg	2/120 (1.7)	NE (NE , NE)	0.684	1.64	(0.15, 18.14)
Presence of liver metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	0/ 54 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 49 (2.0)	NE (NE , NE)			
Bone lesions only (Yes/No): No					
Placebo	0/137 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/127 (0.8)	NE (NE , NE)			
Bone lesions only (Yes/No): Yes					
Placebo	1/ 35 (2.9)	NE (26.9, NE)	0.724	1.54	(0.14, 16.96)
Alpelisib 300mg	2/ 42 (4.8)	NE (NE , NE)			
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): No prior use					
Placebo	1/161 (0.6)	NE (NE , NE)	0.676	1.66	(0.15, 18.35)
Alpelisib 300mg	2/160 (1.3)	NE (NE , NE)			
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): Prior use					
Placebo	0/ 11 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 9 (11.1)	NE (5.6, NE)			

PTEN loss of expression (Yes/No): No

Alpelisib (Piqray®)

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	1/157 (0.6)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/163 (1.8)	NE (NE , NE)	0.674	1.67	(0.15, 18.38)
PTEN loss of expression (Yes/No): Yes					
Placebo	0/ 14 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 6 (0.0)	NE (NE , NE)			
Age (<65 Years/>=65 Years): < 65 Years					
Placebo	1/ 89 (1.1)	NE (26.9, NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 95 (2.1)	NE (NE , NE)	0.782	0.68	(0.04, 10.86)
Age (<65 Years/>=65 Years): >= 65 Years					
Placebo	0/ 83 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 74 (1.4)	NE (NE , NE)	0.343	727E5	(0.00,)
Age (<75 Years/>=75 Years): < 75 Years					
Placebo	1/146 (0.7)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/149 (1.3)	NE (NE , NE)	0.813	0.72	(0.04, 11.60)
Age (<75 Years/>=75 Years): >= 75 Years					
Placebo	0/ 26 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 20 (5.0)	NE (7.4, NE)	0.197	152E6	(0.00,)

Race (Asian/White/Other): Asian

Alpelisib (Piqray®)

Seite 1396 von 2085

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
	Events/N (%)				
Placebo	1/ 40 (2.5)	NE (26.9, NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 34 (2.9)	NE (NE , NE)	0.719	1.66	(0.10, 26.84)
Race (Asian/White/Other): Black or African American					
Placebo	0/ 3 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 1 (0.0)	NE (NE , NE)			
Race (Asian/White/Other): Other					
Placebo	0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 17 (0.0)	NE (NE , NE)			
Race (Asian/White/Other): White					
Placebo	0/109 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/117 (1.7)	NE (NE , NE)	0.360	25E6	(0.00,)
Region (Europe/North America/Asia/Latin America/Other): Asia					
Placebo	1/ 38 (2.6)	NE (26.9, NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 32 (3.1)	NE (NE , NE)	0.719	1.66	(0.10, 26.84)
Region (Europe/North America/Asia/Latin America/Other): Europe					
Placebo	0/ 87 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 86 (2.3)	NE (NE , NE)	0.355	256E5	(0.00,)

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Region (Europe/North America/Asia/Latin America/Other): Latin America				
Placebo	0/ 17 (0.0)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	0/ 14 (0.0)	NE (NE , NE)		
Region (Europe/North America/Asia/Latin America/Other): North America				
Placebo	0/ 24 (0.0)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)		
Region (Europe/North America/Asia/Latin America/Other): Other				
Placebo	0/ 6 (0.0)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	0/ 18 (0.0)	NE (NE , NE)		
ECOG performance status (0/1): 0				
Placebo	1/113 (0.9)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	1/112 (0.9)	NE (NE , NE)	0.296	0.00 (0.00,)
ECOG performance status (0/1): 1				
Placebo	0/ 58 (0.0)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	2/ 56 (3.6)	NE (NE , NE)	0.177	737E5 (0.00,)

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

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Primary resistant					
Placebo	0/ 22 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 23 (0.0)	NE (NE , NE)			
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Secondary resistant					
Placebo	1/127 (0.8)	NE (26.9, NE)			
Alpelisib 300mg	2/119 (1.7)	NE (NE , NE)	0.859	0.78	(0.05, 12.47)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Sensitive					
Placebo	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)			
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): First Line					
Placebo	1/ 89 (1.1)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 88 (2.3)	NE (NE , NE)	0.932	0.89	(0.06, 14.24)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): Second Line					
Placebo	0/ 82 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 79 (1.3)	NE (NE , NE)	0.317	296E5	(0.00,)

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
		Median Time (95% CI) (months) (1)	--	--	
	Events/N (%)		p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Adjuvant					
Placebo	1/ 84 (1.2)	NE (26.9, NE)	0.197	0.00	(0.00,)
Alpelisib 300mg	0/ 78 (0.0)	NE (NE , NE)			
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Neoadjuvant					
Placebo	0/ 22 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 24 (0.0)	NE (NE , NE)			
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): No Prior Use					
Placebo	0/ 65 (0.0)	NE (NE , NE)	0.165	287E5	(0.00,)
Alpelisib 300mg	3/ 67 (4.5)	NE (NE , NE)			
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Resistant					
Placebo	1/ 70 (1.4)	NE (26.9, NE)	0.965	0.94	(0.06, 15.04)
Alpelisib 300mg	2/ 68 (2.9)	NE (NE , NE)			

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Sensitive					
Placebo	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)			
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)					
Placebo	0/ 23 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 24 (4.2)	NE (NE , NE)	0.378	64E6	(0.00,)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following metastatic treatment only)					
Placebo	0/ 45 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 41 (0.0)	NE (NE , NE)			

Prior Tamoxifen use (Yes/No): No

Alpelisib (Piqray®)

Seite 1401 von 2085

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
	Events/N (%)				
Placebo	1/110 (0.9)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/109 (0.9)	NE (NE , NE)	0.317	0.00 (0.00,)	
Prior Tamoxifen use (Yes/No): Yes					
Placebo	0/ 62 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 60 (3.3)	NE (NE , NE)	0.213	658E5 (0.00,)	
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Negative					
Placebo	0/ 38 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 46 (0.0)	NE (NE , NE)			
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Positive					
Placebo	1/132 (0.8)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/120 (2.5)	NE (NE , NE)	0.594	1.90 (0.17, 20.98)	
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Both positive					
Placebo	1/132 (0.8)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/118 (2.5)	NE (NE , NE)	0.594	1.90 (0.17, 20.98)	
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Positive Negative					
Placebo	0/ 38 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 46 (0.0)	NE (NE , NE)			

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
	Events/N (%)			
Number of metastatic sites (<3/>=3): < 3				
Placebo	1/113 (0.9)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	3/121 (2.5)	NE (NE , NE)	0.700	1.60 (0.14, 17.65)
Number of metastatic sites (<3/>=3): >= 3				
Placebo	0/ 59 (0.0)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	0/ 48 (0.0)	NE (NE , NE)		
Visceral disease (Yes/No): No				
Placebo	1/ 72 (1.4)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	2/ 76 (2.6)	NE (NE , NE)	0.705	1.58 (0.14, 17.50)
Visceral disease (Yes/No): Yes				
Placebo	0/100 (0.0)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	1/ 93 (1.1)	NE (NE , NE)		
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E542K				
Placebo	0/ 29 (0.0)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	2/ 20 (10.0)	NE (NE , NE)	0.212	137E6 (0.00,)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E545X				
Placebo	0/ 43 (0.0)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	0/ 45 (0.0)	NE (NE , NE)		

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
	Events/N (%)				
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): H1047X					
Placebo	0/ 81 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 92 (1.1)	NE (NE , NE)	0.410	212E5	(0.00,)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 20					
Placebo	0/ 81 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 92 (1.1)	NE (NE , NE)	0.410	212E5	(0.00,)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 9					
Placebo	0/ 77 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 68 (2.9)	NE (NE , NE)	0.281	347E5	(0.00,)

(1) Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

(2) Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

(3) Hazard Ratio for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

(4) based on Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/eff/ger_t112_01i.sas@@/main/1 06AUG20:14:42

Final

4.7.8.4 Subgruppenanalysen zur Krankheitssymptomatik: BPI-SF – 3. Datenschnitt

Table 11.2-7i
Stratified log-rank test and Cox regression model for time to definitive deterioration (modified),
defined as a ≥ 2 point increase in worst pain item of the BPI-SF score in subgroup i
(Full Analysis Set, PIK3CA mutant cohort)
Worst pain items

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Absent					
Placebo	13/ 86 (15.1)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	21/ 85 (24.7)	47.0 (27.6, 47.0)	0.508	1.26	(0.63, 2.53)
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Present					
Placebo	20/ 86 (23.3)	27.6 (27.6, NE)			
Alpelisib 300mg	19/ 84 (22.6)	NE (16.7, NE)	0.622	0.85	(0.45, 1.60)
Presence of lung metastases (Yes/No): No					
Placebo	18/104 (17.3)	NE (22.1, NE)			
Alpelisib 300mg	29/112 (25.9)	47.0 (27.6, 47.0)	0.636	1.15	(0.64, 2.08)
Presence of lung metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	15/ 68 (22.1)	27.7 (27.6, NE)			
Alpelisib 300mg	11/ 57 (19.3)	NE (18.4, NE)	0.885	0.95	(0.42, 2.12)

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
		Median Time (95% CI)	--	--	
	Events/N (%)	(months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Presence of liver metastases (Yes/No): No					
Placebo	23/118 (19.5)	NE (27.6, NE)			
Alpelisib 300mg	30/120 (25.0)	47.0 (27.6, 47.0)	0.774	1.08	(0.63, 1.87)
Presence of liver metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	10/ 54 (18.5)	NE (11.0, NE)			
Alpelisib 300mg	10/ 49 (20.4)	NE (13.1, NE)	0.705	0.84	(0.35, 2.04)
Bone lesions only (Yes/No): No					
Placebo	26/137 (19.0)	27.7 (27.6, NE)			
Alpelisib 300mg	27/127 (21.3)	NE (18.5, NE)	0.872	0.95	(0.55, 1.64)
Bone lesions only (Yes/No): Yes					
Placebo	7/ 35 (20.0)	NE (19.4, NE)			
Alpelisib 300mg	13/ 42 (31.0)	47.0 (17.5, 47.0)	0.620	1.27	(0.50, 3.19)
PTEN loss of expression (Yes/No): No					
Placebo	31/157 (19.7)	NE (27.6, NE)			
Alpelisib 300mg	39/163 (23.9)	47.0 (24.7, 47.0)	0.912	1.02	(0.64, 1.64)
PTEN loss of expression (Yes/No): Yes					
Placebo	2/ 14 (14.3)	13.1 (2.9, 13.1)			
Alpelisib 300mg	1/ 6 (16.7)	NE (1.9, NE)	0.806	0.73	(0.06, 8.84)

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
	Events/N (%)				
Age (<65 Years/≥65 Years): < 65 Years					
Placebo	16/ 89 (18.0)	NE (19.4, NE)			
Alpelisib 300mg	25/ 95 (26.3)	NE (18.5, NE)	0.576	1.19	(0.63, 2.25)
Age (<65 Years/≥65 Years): ≥ 65 Years					
Placebo	17/ 83 (20.5)	27.7 (22.1, NE)			
Alpelisib 300mg	15/ 74 (20.3)	47.0 (17.5, 47.0)	0.550	0.81	(0.40, 1.65)
Age (<75 Years/≥75 Years): < 75 Years					
Placebo	26/146 (17.8)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	37/149 (24.8)	47.0 (27.6, 47.0)	0.613	1.13	(0.68, 1.88)
Age (<75 Years/≥75 Years): ≥ 75 Years					
Placebo	7/ 26 (26.9)	27.6 (13.1, NE)			
Alpelisib 300mg	3/ 20 (15.0)	16.7 (16.7, NE)	0.976	1.02	(0.22, 4.76)
Race (Asian/White/Other): Asian					
Placebo	11/ 40 (27.5)	27.6 (11.0, NE)			
Alpelisib 300mg	9/ 34 (26.5)	47.0 (8.3, 47.0)	0.686	0.83	(0.33, 2.13)
Race (Asian/White/Other): Black or African American					
Placebo	1/ 3 (33.3)	NE (1.8, NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 1 (0.0)	NE (NE , NE)			

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

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Race (Asian/White/Other): Other					
Placebo	3/ 20 (15.0)	NE (13.1, NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 17 (11.8)	NE (18.4, NE)	0.954	0.94	(0.13, 6.93)
Race (Asian/White/Other): White					
Placebo	18/109 (16.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	29/117 (24.8)	NE (18.5, NE)	0.535	1.21	(0.67, 2.18)
Region (Europe/North America/Other): Asia					
Placebo	11/ 38 (28.9)	27.6 (11.0, NE)			
Alpelisib 300mg	7/ 32 (21.9)	47.0 (NE , NE)	0.355	0.62	(0.22, 1.73)
Region (Europe/North America/Other): Europe					
Placebo	12/ 87 (13.8)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	20/ 86 (23.3)	NE (16.7, NE)	0.206	1.61	(0.77, 3.37)
Region (Europe/North America/Other): Latin America					
Placebo	2/ 17 (11.8)	NE (13.1, NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 14 (7.1)	NE (24.7, NE)	0.782	0.71	(0.06, 8.02)

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

			Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Region	(Europe/North America/Other): North America	America/Asia/Latin					
	Placebo		7/ 24 (29.2)	NE (1.9, NE)			
	Alpelisib 300mg		5/ 19 (26.3)	18.5 (7.1, NE)	0.378	0.56	(0.16, 2.00)
Region	(Europe/North America/Other): Other	America/Asia/Latin					
	Placebo		1/ 6 (16.7)	NE (1.9, NE)			
	Alpelisib 300mg		7/ 18 (38.9)	13.1 (2.0, NE)	0.514	2.02	(0.24, 17.35)
Endocrine status	(Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Primary resistant						
	Placebo		1/ 22 (4.5)	NE (3.5, NE)			
	Alpelisib 300mg		5/ 23 (21.7)	NE (3.7, NE)	0.444	2.30	(0.26, 20.59)
Endocrine status	(Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Secondary resistant						
	Placebo		29/127 (22.8)	NE (22.1, NE)			
	Alpelisib 300mg		29/119 (24.4)	NE (18.5, NE)	0.689	0.89	(0.53, 1.50)
Endocrine status	(Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Sensitive						
	Placebo		2/ 19 (10.5)	NE (27.7, NE)			
	Alpelisib 300mg		3/ 20 (15.0)	47.0 (17.5, 47.0)	1.000	1.00	(0.14, 7.37)

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
		Median Time (95% CI)	--	--	
	Events/N (%)	(months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line):					
First Line					
Placebo	16/ 89 (18.0)	NE (27.7, NE)			
Alpelisib 300mg	18/ 88 (20.5)	47.0 (27.6, 47.0)	0.845	0.94	(0.48, 1.84)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line):					
Second Line					
Placebo	17/ 82 (20.7)	27.6 (22.1, NE)			
Alpelisib 300mg	22/ 79 (27.8)	28.6 (12.9, NE)	0.621	1.16	(0.61, 2.21)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Adjuvant					
Placebo	18/ 84 (21.4)	NE (19.4, NE)			
Alpelisib 300mg	20/ 78 (25.6)	47.0 (18.4, 47.0)	0.829	0.93	(0.49, 1.79)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Neoadjuvant					
Placebo	1/ 22 (4.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 24 (16.7)	NE (27.6, NE)	0.539	1.98	(0.22, 18.00)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): No Prior Use					
Placebo	14/ 65 (21.5)	NE (22.1, NE)			

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
		Median Time (95% CI)	--	--	
	Events/N (%)	(months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Alpelisib 300mg	16/ 67 (23.9)	28.6 (18.5, NE)	0.442	1.34	(0.63, 2.84)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Resistant					
Placebo	14/ 70 (20.0)	NE (11.2, NE)			
Alpelisib 300mg	15/ 68 (22.1)	NE (16.7, NE)	0.741	0.88	(0.43, 1.84)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Sensitive					
Placebo	2/ 19 (10.5)	NE (27.7, NE)			
Alpelisib 300mg	3/ 20 (15.0)	47.0 (17.5, 47.0)	1.000	1.00	(0.14, 7.37)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)					
Placebo	8/ 23 (34.8)	22.1 (3.7, 27.6)			
Alpelisib 300mg	7/ 24 (29.2)	12.9 (7.4, NE)	0.912	1.07	(0.34, 3.31)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following metastatic treatment only)					
Placebo	7/ 45 (15.6)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	11/ 41 (26.8)	NE (9.7, NE)	0.367	1.56	(0.59, 4.13)
Prior Tamoxifen use (Yes/No): No					
Placebo	19/110 (17.3)	NE (27.7, NE)			
Alpelisib 300mg	25/109 (22.9)	47.0 (18.5, 47.0)	0.574	1.19	(0.65, 2.20)
Prior Tamoxifen use (Yes/No): Yes					
Placebo	14/ 62 (22.6)	27.6 (19.4, NE)			
Alpelisib 300mg	15/ 60 (25.0)	NE (18.4, NE)	0.353	0.71	(0.34, 1.49)
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Negative					
Placebo	10/ 38 (26.3)	27.6 (9.2, NE)			
Alpelisib 300mg	15/ 46 (32.6)	27.6 (12.9, NE)	0.457	1.41	(0.59, 3.37)
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Positive					
Placebo	23/132 (17.4)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	25/120 (20.8)	47.0 (28.6, 47.0)	0.869	1.05	(0.59, 1.87)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Both positive				
Placebo	23/132 (17.4)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	23/118 (19.5)	47.0 (28.6, 47.0)	0.931	0.97 (0.54, 1.75)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Positive Negative				
Placebo	10/ 38 (26.3)	27.6 (9.2, NE)		
Alpelisib 300mg	15/ 46 (32.6)	27.6 (12.9, NE)	0.457	1.41 (0.59, 3.37)
Number of metastatic sites (<3/>=3): < 3				
Placebo	20/113 (17.7)	NE (27.7, NE)		
Alpelisib 300mg	28/121 (23.1)	47.0 (27.6, 47.0)	0.816	1.07 (0.60, 1.91)
Number of metastatic sites (<3/>=3): >= 3				
Placebo	13/ 59 (22.0)	27.6 (9.2, NE)		
Alpelisib 300mg	12/ 48 (25.0)	NE (7.4, NE)	0.999	1.00 (0.45, 2.24)
Visceral disease (Yes/No): No				
Placebo	12/ 72 (16.7)	NE (22.1, NE)		
Alpelisib 300mg	18/ 76 (23.7)	47.0 (27.6, 47.0)	0.765	1.12 (0.54, 2.32)
Visceral disease (Yes/No): Yes				
Placebo	21/100 (21.0)	27.7 (27.6, NE)		

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
		Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Alpelisib 300mg	22/ 93 (23.7)	NE (16.7, NE)	0.987	0.99	(0.54, 1.80)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E542K					
Placebo	4/ 29 (13.8)	27.7 (27.7, NE)			
Alpelisib 300mg	5/ 20 (25.0)	27.6 (9.2, NE)	0.310	1.97	(0.52, 7.51)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E545X					
Placebo	10/ 43 (23.3)	27.6 (22.1, NE)			
Alpelisib 300mg	7/ 45 (15.6)	NE (28.6, NE)	0.251	0.57	(0.22, 1.51)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): H1047X					
Placebo	16/ 81 (19.8)	NE (19.4, NE)			
Alpelisib 300mg	28/ 92 (30.4)	47.0 (15.4, 47.0)	0.305	1.37	(0.74, 2.55)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 20					
Placebo	16/ 81 (19.8)	NE (19.4, NE)			
Alpelisib 300mg	28/ 92 (30.4)	47.0 (15.4, 47.0)	0.305	1.37	(0.74, 2.55)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 9					
Placebo	15/ 77 (19.5)	27.7 (22.1, NE)			
Alpelisib 300mg	12/ 68 (17.6)	NE (27.6, NE)	0.590	0.81	(0.38, 1.75)

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

- (1) Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.**
- (2) Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases. Two sided p-value based on Log-rank test is reported.**
- (3) Hazard Ratio for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.**
- (4) based on Wald test from Cox regression model.**

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/eff/ger_t112_01i.sas@@/main/1 06AUG20:14:44

Final

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

Table 11.2-8i
Stratified log-rank test and Cox regression model for time to definitive deterioration (modified),
defined as a ≥ 2 point increase in pain severity item of the BPI-SF score in subgroup i
(Full Analysis Set, PIK3CA mutant cohort)
Pain Severity Index

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Absent	Events/N (%)			
Placebo	15/ 86 (17.4)	NE (22.1, NE)		
Alpelisib 300mg	30/ 85 (35.3)	28.6 (13.0, 47.0)	0.139	1.59 (0.85, 2.98)
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Present				
Placebo	31/ 86 (36.0)	13.2 (3.8, NE)		
Alpelisib 300mg	28/ 84 (33.3)	30.4 (9.3, NE)	0.239	0.73 (0.43, 1.23)
Presence of lung metastases (Yes/No): No				
Placebo	24/104 (23.1)	NE (14.8, NE)		
Alpelisib 300mg	43/112 (38.4)	19.8 (12.9, 47.0)	0.302	1.30 (0.79, 2.15)
Presence of lung metastases (Yes/No): Yes				
Placebo	22/ 68 (32.4)	19.4 (9.2, NE)		
Alpelisib 300mg	15/ 57 (26.3)	32.2 (16.7, NE)	0.407	0.75 (0.38, 1.48)
Presence of liver metastases (Yes/No): No				
Placebo	26/118 (22.0)	NE (22.1, NE)		

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Alpelisib 300mg	41/120 (34.2)	32.2 (16.2, 47.0)	0.284	1.31 (0.80, 2.15)
Presence of liver metastases (Yes/No): Yes				
Placebo	20/ 54 (37.0)	9.2 (2.9, 25.3)		
Alpelisib 300mg	17/ 49 (34.7)	18.4 (4.8, NE)	0.133	0.60 (0.31, 1.17)
Bone lesions only (Yes/No): No				
Placebo	40/137 (29.2)	22.1 (11.2, NE)		
Alpelisib 300mg	40/127 (31.5)	30.4 (16.2, NE)	0.460	0.84 (0.54, 1.31)
Bone lesions only (Yes/No): Yes				
Placebo	6/ 35 (17.1)	NE (14.8, NE)		
Alpelisib 300mg	18/ 42 (42.9)	16.6 (11.1, 47.0)	0.119	2.07 (0.81, 5.26)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): No prior use				
Placebo	43/161 (26.7)	NE (14.8, NE)		
Alpelisib 300mg	55/160 (34.4)	28.6 (16.2, 47.0)	0.789	1.06 (0.71, 1.58)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): Prior use				
Placebo	3/ 11 (27.3)	3.7 (1.9, NE)		
Alpelisib 300mg	3/ 9 (33.3)	12.9 (1.9, NE)	0.378	0.44 (0.07, 2.79)
PTEN loss of expression (Yes/No): No				

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	44/157 (28.0)	NE (13.2, NE)			
Alpelisib 300mg	56/163 (34.4)	28.6 (15.4, 47.0)	0.996	1.00	(0.67, 1.48)
PTEN loss of expression (Yes/No): Yes					
Placebo	2/ 14 (14.3)	13.1 (2.9, 13.1)			
Alpelisib 300mg	2/ 6 (33.3)	NE (5.6, NE)	0.645	0.55	(0.04, 7.14)
Age (<65 Years/>=65 Years): < 65 Years					
Placebo	25/ 89 (28.1)	25.3 (10.2, NE)			
Alpelisib 300mg	34/ 95 (35.8)	19.8 (13.1, NE)	0.884	1.03	(0.61, 1.75)
Age (<65 Years/>=65 Years): >= 65 Years					
Placebo	21/ 83 (25.3)	NE (13.1, NE)			
Alpelisib 300mg	24/ 74 (32.4)	32.2 (12.9, 47.0)	0.703	0.89	(0.48, 1.64)
Age (<75 Years/>=75 Years): < 75 Years					
Placebo	40/146 (27.4)	NE (13.2, NE)			
Alpelisib 300mg	53/149 (35.6)	28.6 (13.1, 47.0)	0.990	1.00	(0.66, 1.52)
Age (<75 Years/>=75 Years): >= 75 Years					
Placebo	6/ 26 (23.1)	NE (9.2, NE)			
Alpelisib 300mg	5/ 20 (25.0)	16.7 (9.3, NE)	0.923	1.06	(0.30, 3.72)

Race (Asian/White/Other): Asian

Alpelisib (Piqray®)

Seite 1418 von 2085

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Placebo	12/ 40 (30.0)	NE (9.2, NE)		
Alpelisib 300mg	9/ 34 (26.5)	47.0 (12.9, 47.0)	0.453	0.70 (0.27, 1.81)
Race (Asian/White/Other): Black or African American				
Placebo	1/ 3 (33.3)	NE (1.8, NE)		
Alpelisib 300mg	1/ 1 (100.0)	5.4 (NE , NE)		
Race (Asian/White/Other): Other				
Placebo	6/ 20 (30.0)	25.3 (3.7, NE)		
Alpelisib 300mg	5/ 17 (29.4)	18.4 (5.6, NE)	0.858	0.89 (0.25, 3.18)
Race (Asian/White/Other): White				
Placebo	27/109 (24.8)	NE (19.4, NE)		
Alpelisib 300mg	43/117 (36.8)	19.8 (12.9, 39.3)	0.601	1.13 (0.69, 1.85)
Region (Europe/North America/Other): Asia				
Placebo	12/ 38 (31.6)	NE (9.2, NE)		
Alpelisib 300mg	7/ 32 (21.9)	47.0 (12.9, 47.0)	0.190	0.50 (0.17, 1.44)
Region (Europe/North America/Other): Europe				
Placebo	20/ 87 (23.0)	NE (14.8, NE)		
Alpelisib 300mg	29/ 86 (33.7)	32.2 (15.4, NE)	0.498	1.22 (0.69, 2.18)

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

			Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Region	(Europe/North America/Other): Latin America	America/Asia/Latin					
	Placebo		4/ 17 (23.5)	NE (13.1, NE)			
	Alpelisib 300mg		5/ 14 (35.7)	16.6 (5.6, NE)	0.409	1.75	(0.46, 6.70)
Region	(Europe/North America/Other): North America	America/Asia/Latin					
	Placebo		8/ 24 (33.3)	NE (1.9, NE)			
	Alpelisib 300mg		7/ 19 (36.8)	18.5 (7.1, NE)	0.447	0.64	(0.21, 1.95)
Region	(Europe/North America/Other): Other	America/Asia/Latin					
	Placebo		2/ 6 (33.3)	NE (1.9, NE)			
	Alpelisib 300mg		10/ 18 (55.6)	8.1 (1.9, NE)	0.887	1.12	(0.23, 5.59)
Endocrine status	(Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Primary resistant						
	Placebo		4/ 22 (18.2)	19.4 (3.5, NE)			
	Alpelisib 300mg		8/ 23 (34.8)	8.1 (3.7, NE)	0.956	0.96	(0.27, 3.48)
Endocrine status	(Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Secondary resistant						
	Placebo		40/127 (31.5)	22.1 (10.2, NE)			

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Alpelisib 300mg	Events/N (%)	19.8 (13.1, 39.3)	0.568	0.88 (0.56, 1.37)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Sensitive				
Placebo	2/ 19 (10.5)	NE (25.3, NE)		
Alpelisib 300mg	6/ 20 (30.0)	47.0 (11.1, 47.0)	0.251	2.60 (0.48, 14.05)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line):				
First Line				
Placebo	24/ 89 (27.0)	NE (13.1, NE)		
Alpelisib 300mg	25/ 88 (28.4)	47.0 (16.2, 47.0)	0.770	0.92 (0.53, 1.62)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line):				
Second Line				
Placebo	22/ 82 (26.8)	22.1 (10.2, NE)		
Alpelisib 300mg	31/ 79 (39.2)	18.5 (11.1, 39.3)	0.913	1.03 (0.58, 1.82)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Adjuvant				
Placebo	20/ 84 (23.8)	NE (13.2, NE)		
Alpelisib 300mg	31/ 78 (39.7)	30.4 (13.0, 47.0)	0.547	1.20 (0.67, 2.13)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Neoadjuvant				

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	5/ 22 (22.7)	NE (1.9, NE)			
Alpelisib 300mg	5/ 24 (20.8)	NE (3.8, NE)	0.610	0.71	(0.20, 2.51)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): No Prior Use					
Placebo	21/ 65 (32.3)	22.1 (9.2, NE)			
Alpelisib 300mg	22/ 67 (32.8)	18.5 (11.1, NE)	0.836	1.07	(0.58, 1.97)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Resistant					
Placebo	22/ 70 (31.4)	14.8 (7.4, NE)			
Alpelisib 300mg	19/ 68 (27.9)	NE (15.4, NE)	0.319	0.73	(0.39, 1.36)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Sensitive					
Placebo	2/ 19 (10.5)	NE (25.3, NE)			
Alpelisib 300mg	6/ 20 (30.0)	47.0 (11.1, 47.0)	0.251	2.60	(0.48, 14.05)

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	Events/N (%)			
Placebo	7/ 23 (30.4)	22.1 (9.2, NE)		
Alpelisib 300mg	10/ 24 (41.7)	13.0 (8.1, 39.3)	0.918	1.06 (0.34, 3.37)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following metastatic treatment only)				
Placebo	12/ 45 (26.7)	NE (3.8, NE)		
Alpelisib 300mg	13/ 41 (31.7)	NE (11.1, NE)	0.787	0.89 (0.39, 2.03)
Prior Tamoxifen use (Yes/No): No				
Placebo	28/110 (25.5)	NE (13.2, NE)		
Alpelisib 300mg	34/109 (31.2)	28.6 (15.4, 47.0)	0.779	1.08 (0.65, 1.80)
Prior Tamoxifen use (Yes/No): Yes				
Placebo	18/ 62 (29.0)	22.1 (9.2, NE)		
Alpelisib 300mg	24/ 60 (40.0)	19.8 (12.9, NE)	0.434	0.77 (0.41, 1.46)

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Negative	Events/N (%)			
Placebo	14/ 38 (36.8)	11.2 (9.2, NE)		
Alpelisib 300mg	20/ 46 (43.5)	12.9 (8.1, NE)	0.554	1.27 (0.61, 2.64)
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Positive				
Placebo	32/132 (24.2)	NE (19.4, NE)		
Alpelisib 300mg	37/120 (30.8)	32.2 (16.7, 47.0)	0.835	0.95 (0.59, 1.53)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Both positive				
Placebo	32/132 (24.2)	NE (19.4, NE)		
Alpelisib 300mg	35/118 (29.7)	39.3 (18.4, 47.0)	0.694	0.91 (0.56, 1.47)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Positive Negative				
Placebo	14/ 38 (36.8)	11.2 (9.2, NE)		
Alpelisib 300mg	20/ 46 (43.5)	12.9 (8.1, NE)	0.554	1.27 (0.61, 2.64)
Number of metastatic sites (<3/>=3): < 3				
Placebo	26/113 (23.0)	NE (19.4, NE)		
Alpelisib 300mg	44/121 (36.4)	28.6 (15.4, 47.0)	0.379	1.24 (0.76, 2.04)
Number of metastatic sites (<3/>=3): >= 3				
Placebo	20/ 59 (33.9)	9.2 (3.7, NE)		

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Alpelisib 300mg	Events/N (%)	14/ 48 (29.2)	NE (4.8, NE)	0.285 0.69 (0.34, 1.38)
Visceral disease (Yes/No): No				
Placebo		13/ 72 (18.1)	NE (22.1, NE)	
Alpelisib 300mg		26/ 76 (34.2)	39.3 (15.4, 47.0)	0.235 1.50 (0.77, 2.93)
Visceral disease (Yes/No): Yes				
Placebo		33/100 (33.0)	13.2 (5.7, NE)	
Alpelisib 300mg		32/ 93 (34.4)	18.5 (9.3, NE)	0.516 0.85 (0.52, 1.39)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E542K				
Placebo		11/ 29 (37.9)	25.3 (3.5, NE)	
Alpelisib 300mg		6/ 20 (30.0)	NE (1.8, NE)	0.985 1.00 (0.37, 2.75)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E545X				
Placebo		12/ 43 (27.9)	22.1 (9.2, NE)	
Alpelisib 300mg		16/ 45 (35.6)	30.4 (13.0, 39.3)	0.530 0.77 (0.34, 1.73)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): H1047X				
Placebo		21/ 81 (25.9)	NE (13.1, NE)	
Alpelisib 300mg		36/ 92 (39.1)	16.2 (11.1, 47.0)	0.320 1.31 (0.76, 2.25)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 20				
Placebo		21/ 81 (25.9)	NE (13.1, NE)	

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Alpelisib 300mg	Events/N (%) 36/ 92 (39.1)	16.2 (11.1, 47.0)	0.320	1.31 (0.76, 2.25)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 9				
Placebo	24/ 77 (31.2)	25.3 (5.7, NE)		
Alpelisib 300mg	22/ 68 (32.4)	30.4 (18.5, 39.3)	0.448	0.79 (0.43, 1.45)

(1) Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

(2) Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

(3) Hazard Ratio for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

(4) based on Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/eff/ger_t112_01i.sas@ @/main/1 06AUG20:14:45

Final

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

Table 11.2-9.i
Stratified log-rank test and Cox regression model for time to definitive deterioration (modified),
defined as a ≥ 2 point increase in pain interference item of the BPI-SF score in subgroup i
(Full Analysis Set, PIK3CA mutant cohort)
Pain Interference Index

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Absent					
Placebo	16/ 86 (18.6)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	23/ 85 (27.1)	NE (19.8, NE)	0.686	1.14	(0.60, 2.16)
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Present					
Placebo	26/ 86 (30.2)	NE (6.5, NE)			
Alpelisib 300mg	23/ 84 (27.4)	41.4 (9.3, NE)	0.303	0.74	(0.42, 1.31)
Presence of lung metastases (Yes/No): No					
Placebo	22/104 (21.2)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	29/112 (25.9)	NE (24.7, NE)	0.942	0.98	(0.56, 1.71)
Presence of lung metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	20/ 68 (29.4)	NE (9.2, NE)			
Alpelisib 300mg	17/ 57 (29.8)	32.2 (9.3, NE)	0.769	0.91	(0.47, 1.77)
Presence of liver metastases (Yes/No): No					

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	24/118 (20.3)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	33/120 (27.5)	41.4 (24.7, NE)	0.709	1.11 (0.65, 1.88)	
Presence of liver metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	18/ 54 (33.3)	13.8 (2.1, NE)			
Alpelisib 300mg	13/ 49 (26.5)	NE (5.6, NE)	0.163	0.61 (0.30, 1.25)	
Bone lesions only (Yes/No): No					
Placebo	35/137 (25.5)	NE (13.8, NE)			
Alpelisib 300mg	37/127 (29.1)	41.4 (12.9, NE)	0.749	0.93 (0.58, 1.47)	
Bone lesions only (Yes/No): Yes					
Placebo	7/ 35 (20.0)	NE (9.2, NE)			
Alpelisib 300mg	9/ 42 (21.4)	NE (19.4, NE)	0.760	0.86 (0.32, 2.31)	
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): No prior use					
Placebo	39/161 (24.2)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	45/160 (28.1)	41.4 (19.8, NE)	0.836	0.96 (0.62, 1.47)	
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): Prior use					
Placebo	3/ 11 (27.3)	3.7 (1.9, NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 9 (11.1)	NE (2.0, NE)	0.147	0.21 (0.02, 2.04)	

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
	Events/N (%)				
PTEN loss of expression (Yes/No): No					
Placebo	38/157 (24.2)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	44/163 (27.0)	41.4 (24.7, NE)	0.743	0.93	(0.60, 1.44)
PTEN loss of expression (Yes/No): Yes					
Placebo	4/ 14 (28.6)	6.5 (1.8, NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 6 (33.3)	NE (7.8, NE)	0.572	0.52	(0.05, 5.21)
Age (<65 Years/>=65 Years): < 65 Years					
Placebo	23/ 89 (25.8)	NE (11.2, NE)			
Alpelisib 300mg	25/ 95 (26.3)	NE (19.8, NE)	0.552	0.83	(0.47, 1.48)
Age (<65 Years/>=65 Years): >= 65 Years					
Placebo	19/ 83 (22.9)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	21/ 74 (28.4)	41.4 (12.9, NE)	0.859	0.95	(0.50, 1.80)
Age (<75 Years/>=75 Years): < 75 Years					
Placebo	38/146 (26.0)	NE (13.8, NE)			
Alpelisib 300mg	42/149 (28.2)	41.4 (24.7, NE)	0.446	0.84	(0.54, 1.31)
Age (<75 Years/>=75 Years): >= 75 Years					
Placebo	4/ 26 (15.4)	NE (9.2, NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 20 (20.0)	NE (7.5, NE)	0.840	1.14	(0.28, 4.60)

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
	Events/N (%)			
Race (Asian/White/Other): Asian				
Placebo	10/ 40 (25.0)	NE (9.2, NE)		
Alpelisib 300mg	6/ 34 (17.6)	41.4 (41.4, NE)	0.449	0.66 (0.22, 1.98)
Race (Asian/White/Other): Black or African American				
Placebo	1/ 3 (33.3)	NE (3.6, NE)		
Alpelisib 300mg	0/ 1 (0.0)	NE (NE , NE)		
Race (Asian/White/Other): Other				
Placebo	6/ 20 (30.0)	NE (3.7, NE)		
Alpelisib 300mg	7/ 17 (41.2)	18.4 (7.8, NE)	0.754	1.21 (0.37, 3.91)
Race (Asian/White/Other): White				
Placebo	25/109 (22.9)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	33/117 (28.2)	NE (19.8, NE)	0.853	0.95 (0.56, 1.61)
Region (Europe/North America/Other): Asia				
Placebo	10/ 38 (26.3)	NE (9.2, NE)		
Alpelisib 300mg	5/ 32 (15.6)	41.4 (41.4, NE)	0.274	0.53 (0.16, 1.71)
Region (Europe/North America/Other): Europe				
Placebo	19/ 87 (21.8)	NE (NE , NE)		

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Alpelisib 300mg	24/ 86 (27.9)	32.2 (12.9, NE)	0.964	1.01 (0.55, 1.86)
Region (Europe/North America/Other): Latin America				
Placebo	4/ 17 (23.5)	NE (1.9, NE)		
Alpelisib 300mg	7/ 14 (50.0)	9.3 (3.7, NE)	0.291	1.88 (0.54, 6.52)
Region (Europe/North America/Other): North America				
Placebo	8/ 24 (33.3)	NE (1.9, NE)		
Alpelisib 300mg	4/ 19 (21.1)	28.6 (7.1, NE)	0.164	0.39 (0.10, 1.52)
Region (Europe/North America/Other): Other				
Placebo	1/ 6 (16.7)	NE (1.9, NE)		
Alpelisib 300mg	6/ 18 (33.3)	NE (1.9, NE)	0.578	1.90 (0.21, 17.12)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Primary resistant				
Placebo	4/ 22 (18.2)	NE (1.9, NE)		
Alpelisib 300mg	8/ 23 (34.8)	9.2 (3.7, NE)	0.973	1.02 (0.29, 3.55)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Secondary resistant				

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Placebo	36/127 (28.3)	NE (9.3, NE)		
Alpelisib 300mg	34/119 (28.6)	32.2 (18.4, NE)	0.495	0.85 (0.53, 1.36)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Sensitive				
Placebo	2/ 19 (10.5)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	3/ 20 (15.0)	NE (41.4, NE)	0.928	1.09 (0.18, 6.57)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): First Line				
Placebo	19/ 89 (21.3)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	19/ 88 (21.6)	NE (19.8, NE)	0.586	0.84 (0.44, 1.58)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): Second Line				
Placebo	23/ 82 (28.0)	NE (9.2, NE)		
Alpelisib 300mg	27/ 79 (34.2)	24.7 (9.3, NE)	0.997	1.00 (0.57, 1.76)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Adjuvant				
Placebo	21/ 84 (25.0)	NE (11.2, NE)		
Alpelisib 300mg	22/ 78 (28.2)	NE (19.4, NE)	0.598	0.85 (0.46, 1.56)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Neoadjuvant					
Placebo	5/ 22 (22.7)	NE (2.0, NE)			
Alpelisib 300mg	5/ 24 (20.8)	41.4 (11.1, NE)	0.131	0.37 (0.10, 1.41)	
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): No Prior Use					
Placebo	16/ 65 (24.6)	NE (13.8, NE)			
Alpelisib 300mg	19/ 67 (28.4)	28.6 (12.9, NE)	0.449	1.31 (0.66, 2.59)	
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Resistant					
Placebo	17/ 70 (24.3)	NE (11.2, NE)			
Alpelisib 300mg	16/ 68 (23.5)	NE (11.1, NE)	0.521	0.80 (0.40, 1.58)	
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Sensitive					
Placebo	2/ 19 (10.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	3/ 20 (15.0)	NE (41.4, NE)	0.928	1.09 (0.18, 6.57)	

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	Events/N (%)			
Placebo	7/ 23 (30.4)	NE (5.6, NE)		
Alpelisib 300mg	5/ 24 (20.8)	32.2 (9.3, NE)	0.463	0.61 (0.16, 2.30)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following metastatic treatment only)				
Placebo	13/ 45 (28.9)	NE (3.7, NE)		
Alpelisib 300mg	17/ 41 (41.5)	19.4 (3.7, NE)	0.543	1.28 (0.61, 2.66)
Prior Tamoxifen use (Yes/No): No				
Placebo	31/110 (28.2)	NE (11.2, NE)		
Alpelisib 300mg	32/109 (29.4)	NE (11.1, NE)	0.903	0.97 (0.59, 1.60)
Prior Tamoxifen use (Yes/No): Yes				
Placebo	11/ 62 (17.7)	NE (9.2, NE)		
Alpelisib 300mg	14/ 60 (23.3)	41.4 (24.7, NE)	0.395	0.70 (0.31, 1.60)

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Negative				
Placebo	13/ 38 (34.2)	11.2 (7.4, NE)		
Alpelisib 300mg	15/ 46 (32.6)	19.8 (9.2, NE)	0.948	0.98 (0.45, 2.14)
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Positive				
Placebo	29/132 (22.0)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	30/120 (25.0)	41.4 (24.7, NE)	0.648	0.89 (0.53, 1.49)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Both positive				
Placebo	29/132 (22.0)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	30/118 (25.4)	41.4 (24.7, NE)	0.721	0.91 (0.54, 1.53)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Positive Negative				
Placebo	13/ 38 (34.2)	11.2 (7.4, NE)		
Alpelisib 300mg	15/ 46 (32.6)	19.8 (9.2, NE)	0.948	0.98 (0.45, 2.14)
Number of metastatic sites (<3/>=3): < 3				
Placebo	23/113 (20.4)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	30/121 (24.8)	41.4 (24.7, NE)	0.841	0.95 (0.55, 1.65)
Number of metastatic sites (<3/>=3): >= 3				
Placebo	19/ 59 (32.2)	9.2 (3.7, NE)		

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Alpelisib 300mg	Events/N (%)	18.4 (4.7, NE)	0.712	0.89 (0.45, 1.75)	
Visceral disease (Yes/No): No					
Placebo	13/ 72 (18.1)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	17/ 76 (22.4)	NE (24.7, NE)	0.961	0.99 (0.48, 2.03)	
Visceral disease (Yes/No): Yes					
Placebo	29/100 (29.0)	NE (9.2, NE)			
Alpelisib 300mg	29/ 93 (31.2)	32.2 (9.2, NE)	0.692	0.90 (0.53, 1.51)	
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E542K					
Placebo	8/ 29 (27.6)	NE (3.7, NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 20 (20.0)	NE (7.4, NE)	0.654	0.76 (0.23, 2.57)	
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E545X					
Placebo	12/ 43 (27.9)	NE (9.2, NE)			
Alpelisib 300mg	14/ 45 (31.1)	32.2 (9.3, NE)	0.910	0.96 (0.43, 2.10)	
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): H1047X					
Placebo	19/ 81 (23.5)	NE (13.8, NE)			
Alpelisib 300mg	26/ 92 (28.3)	41.4 (12.9, NE)	0.999	0.99 (0.55, 1.81)	
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 20					
Placebo	19/ 81 (23.5)	NE (13.8, NE)			

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Alpelisib 300mg	Events/N (%) 26/ 92 (28.3)	41.4 (12.9, NE)	0.999	0.99 (0.55, 1.81)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 9				
Placebo	21/ 77 (27.3)	NE (9.2, NE)		
Alpelisib 300mg	18/ 68 (26.5)	32.2 (19.8, NE)	0.594	0.84 (0.44, 1.60)

(1) Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

(2) Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

(3) Hazard Ratio for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

(4) based on Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/eff/ger_t112_01i.sas@@/main/1 06AUG20:14:45

Final

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

4.7.8.5 Subgruppenanalysen zum Gesundheitszustand: EQ-5D VAS – 3. Datenschnitt

Table 11.2-13i
Stratified log-rank test and Cox regression model for time to definitive deterioration (modified),
defined as a ≥ 7 point decrease in VAS score in subgroup i
(Full Analysis Set)
VAS

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Absent					
Placebo	26/ 86 (30.2)	25.6 (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	34/ 85 (40.0)	27.6 (11.0, NE)	0.834	1.06	(0.64, 1.78)
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Present					
Placebo	33/ 86 (38.4)	14.7 (7.5, 22.1)			
Alpelisib 300mg	29/ 84 (34.5)	30.4 (9.3, NE)	0.320	0.79	(0.48, 1.31)
Presence of lung metastases (Yes/No): No					
Placebo	35/104 (33.7)	22.1 (12.9, 41.5)			
Alpelisib 300mg	48/112 (42.9)	17.3 (9.5, 36.0)	0.799	1.07	(0.69, 1.65)
Presence of lung metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	24/ 68 (35.3)	15.0 (9.3, 24.9)			

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
		Median Time (95% CI)	--	--	
	Events/N (%)	(months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Alpelisib 300mg	15/ 57 (26.3)	38.7 (30.4, NE)	0.174	0.64	(0.33, 1.23)
Presence of liver metastases (Yes/No): No					
Placebo	40/118 (33.9)	22.1 (14.8, NE)			
Alpelisib 300mg	42/120 (35.0)	33.1 (17.3, NE)	0.503	0.87	(0.56, 1.34)
Presence of liver metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	19/ 54 (35.2)	11.1 (3.7, 15.2)			
Alpelisib 300mg	21/ 49 (42.9)	6.5 (2.1, 38.7)	0.981	1.01	(0.53, 1.89)
Bone lesions only (Yes/No): No					
Placebo	49/137 (35.8)	14.8 (9.3, 22.3)			
Alpelisib 300mg	46/127 (36.2)	30.4 (10.2, NE)	0.411	0.85	(0.57, 1.28)
Bone lesions only (Yes/No): Yes					
Placebo	10/ 35 (28.6)	27.0 (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	17/ 42 (40.5)	27.6 (15.4, NE)	0.484	1.35	(0.60, 3.07)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): No prior use					
Placebo	55/161 (34.2)	18.4 (13.8, 27.0)			
Alpelisib 300mg	59/160 (36.9)	30.4 (14.8, NE)	0.668	0.93	(0.64, 1.34)

Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): Prior use

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	4/ 11 (36.4)	3.7 (1.8, NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 9 (44.4)	17.3 (1.9, NE)	0.535	0.69 (0.15, 3.18)	
PTEN loss of expression (Yes/No): No					
Placebo	56/157 (35.7)	15.2 (12.9, 25.6)			
Alpelisib 300mg	62/163 (38.0)	27.6 (14.8, 38.7)	0.672	0.93 (0.65, 1.35)	
PTEN loss of expression (Yes/No): Yes					
Placebo	3/ 14 (21.4)	NE (1.8, NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 6 (16.7)	NE (1.9, NE)	0.647	0.58 (0.06, 6.10)	
Age (<65 Years/>=65 Years): < 65 Years					
Placebo	31/ 89 (34.8)	18.4 (8.4, NE)			
Alpelisib 300mg	31/ 95 (32.6)	33.1 (24.9, NE)	0.245	0.74 (0.44, 1.24)	
Age (<65 Years/>=65 Years): >= 65 Years					
Placebo	28/ 83 (33.7)	15.0 (11.1, 27.0)			
Alpelisib 300mg	32/ 74 (43.2)	11.1 (7.5, NE)	0.609	1.15 (0.69, 1.94)	
Age (<75 Years/>=75 Years): < 75 Years					
Placebo	49/146 (33.6)	18.4 (12.9, 24.9)			
Alpelisib 300mg	53/149 (35.6)	33.1 (16.6, NE)	0.408	0.86 (0.58, 1.27)	

Age (<75 Years/>=75 Years): >= 75 Years

Alpelisib (Piqray®)

Seite 1440 von 2085

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	10/ 26 (38.5)	14.8 (3.7, 41.5)			
Alpelisib 300mg	10/ 20 (50.0)	8.3 (2.0, NE)	0.255	1.72 (0.66, 4.49)	
Race (Asian/White/Other): Asian					
Placebo	21/ 40 (52.5)	13.8 (7.5, 22.1)			
Alpelisib 300mg	15/ 34 (44.1)	16.6 (7.5, 30.4)	0.724	0.89 (0.43, 1.82)	
Race (Asian/White/Other): Black or African American					
Placebo	1/ 3 (33.3)	NE (1.8, NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 1 (0.0)	NE (NE , NE)			
Race (Asian/White/Other): Other					
Placebo	7/ 20 (35.0)	15.2 (3.7, NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 17 (23.5)	NE (2.6, NE)	0.244	0.48 (0.14, 1.68)	
Race (Asian/White/Other): White					
Placebo	30/109 (27.5)	25.6 (11.1, NE)			
Alpelisib 300mg	44/117 (37.6)	33.1 (10.2, NE)	0.690	1.10 (0.68, 1.76)	
Region (Europe/North America/Other): Asia					
Placebo	21/ 38 (55.3)	13.8 (7.5, 22.1)			
Alpelisib 300mg	14/ 32 (43.8)	16.6 (7.5, NE)	0.542	0.80 (0.38, 1.68)	

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

			Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Region	(Europe/North America/Other): Europe	America/Asia/Latin					
	Placebo		23/ 87 (26.4)	25.6 (14.8, NE)			
	Alpelisib 300mg		30/ 86 (34.9)	36.0 (15.4, NE)	0.686	1.13	(0.65, 1.98)
Region	(Europe/North America/Other): Latin America	America/Asia/Latin					
	Placebo		4/ 17 (23.5)	NE (7.3, NE)			
	Alpelisib 300mg		2/ 14 (14.3)	NE (NE , NE)	0.454	0.52	(0.09, 2.90)
Region	(Europe/North America/Other): North America	America/Asia/Latin					
	Placebo		7/ 24 (29.2)	9.4 (3.6, NE)			
	Alpelisib 300mg		8/ 19 (42.1)	27.6 (2.8, NE)	0.895	1.07	(0.37, 3.07)
Region	(Europe/North America/Other): Other	America/Asia/Latin					
	Placebo		4/ 6 (66.7)	9.2 (1.9, 18.4)			
	Alpelisib 300mg		9/ 18 (50.0)	5.5 (1.9, NE)	0.954	0.99	(0.23, 4.21)
ECOG performance status (0/1): 0							
	Placebo		42/113 (37.2)	22.1 (12.9, 27.0)			
	Alpelisib 300mg		42/112 (37.5)	33.1 (11.1, NE)	0.589	0.89	(0.58, 1.38)

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
ECOG performance status (0/1): 1				
Placebo	17/ 58 (29.3)	14.8 (9.2, NE)		
Alpelisib 300mg	21/ 56 (37.5)	17.3 (8.3, NE)	0.808	1.10 (0.56, 2.15)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Primary resistant				
Placebo	7/ 22 (31.8)	9.2 (2.0, NE)		
Alpelisib 300mg	10/ 23 (43.5)	16.6 (2.1, NE)	0.806	1.14 (0.41, 3.14)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Secondary resistant				
Placebo	43/127 (33.9)	18.4 (11.1, 25.6)		
Alpelisib 300mg	47/119 (39.5)	27.6 (9.5, NE)	0.960	1.01 (0.66, 1.54)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Sensitive				
Placebo	8/ 19 (42.1)	27.0 (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	5/ 20 (25.0)	NE (36.0, NE)	0.776	0.85 (0.27, 2.72)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): First Line				
Placebo	35/ 89 (39.3)	22.1 (12.9, 27.0)		
Alpelisib 300mg	37/ 88 (42.0)	30.4 (8.3, 38.7)	0.936	0.99 (0.62, 1.59)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line):					
Second Line					
Placebo	24/ 82 (29.3)	18.4 (9.4, NE)			
Alpelisib 300mg	26/ 79 (32.9)	27.6 (11.0, NE)	0.840	0.95	(0.54, 1.67)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Adjuvant					
Placebo	30/ 84 (35.7)	15.2 (9.2, NE)			
Alpelisib 300mg	23/ 78 (29.5)	NE (38.7, NE)	0.207	0.71	(0.41, 1.23)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Neoadjuvant					
Placebo	8/ 22 (36.4)	8.4 (1.9, NE)			
Alpelisib 300mg	10/ 24 (41.7)	30.4 (1.9, NE)	0.240	0.54	(0.19, 1.53)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): No Prior Use					
Placebo	21/ 65 (32.3)	22.1 (13.8, 41.5)			
Alpelisib 300mg	30/ 67 (44.8)	11.0 (6.5, 27.6)	0.065	1.74	(0.97, 3.13)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Resistant					

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	27/ 70 (38.6)	14.8 (7.5, 25.6)			
Alpelisib 300mg	32/ 68 (47.1)	15.4 (3.9, 38.7)	0.923	1.04	(0.61, 1.76)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Sensitive					
Placebo	8/ 19 (42.1)	27.0 (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	5/ 20 (25.0)	NE (36.0, NE)	0.776	0.85	(0.27, 2.72)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)					
Placebo	9/ 23 (39.1)	14.7 (1.9, NE)			
Alpelisib 300mg	3/ 24 (12.5)	NE (9.5, NE)	0.168	0.39	(0.10, 1.54)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following metastatic treatment only)					
Placebo	14/ 45 (31.1)	14.8 (9.2, NE)			

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Alpelisib 300mg	Events/N (%)	14.8 (5.5, NE)	0.513	1.29 (0.62, 2.69)
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Negative				
Placebo	19/ 38 (50.0)	9.2 (3.7, 15.0)		
Alpelisib 300mg	25/ 46 (54.3)	9.5 (2.0, 24.9)	0.990	1.02 (0.54, 1.91)
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Positive				
Placebo	40/132 (30.3)	22.3 (14.8, NE)		
Alpelisib 300mg	36/120 (30.0)	38.7 (27.6, NE)	0.386	0.82 (0.52, 1.31)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Both positive				
Placebo	40/132 (30.3)	22.3 (14.8, NE)		
Alpelisib 300mg	35/118 (29.7)	38.7 (27.6, NE)	0.353	0.81 (0.51, 1.29)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Positive Negative				
Placebo	19/ 38 (50.0)	9.2 (3.7, 15.0)		
Alpelisib 300mg	25/ 46 (54.3)	9.5 (2.0, 24.9)	0.990	1.02 (0.54, 1.91)
Number of metastatic sites (<3/>=3): < 3				
Placebo	41/113 (36.3)	22.1 (12.9, 41.5)		
Alpelisib 300mg	44/121 (36.4)	33.1 (16.6, NE)	0.370	0.83 (0.54, 1.28)

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
	Events/N (%)				
Number of metastatic sites (<3/>=3): >= 3					
Placebo	18/ 59 (30.5)	15.2 (7.5, NE)			
Alpelisib 300mg	19/ 48 (39.6)	11.1 (4.2, NE)	0.675	1.16	(0.60, 2.22)
Visceral disease (Yes/No): No					
Placebo	23/ 72 (31.9)	27.0 (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	29/ 76 (38.2)	33.1 (15.4, NE)	0.934	0.99	(0.57, 1.72)
Visceral disease (Yes/No): Yes					
Placebo	36/100 (36.0)	14.8 (8.4, 22.1)			
Alpelisib 300mg	34/ 93 (36.6)	30.4 (6.5, NE)	0.529	0.87	(0.54, 1.42)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E542K					
Placebo	9/ 29 (31.0)	15.2 (11.1, NE)			
Alpelisib 300mg	6/ 20 (30.0)	35.9 (1.9, 38.7)	0.426	0.62	(0.18, 2.05)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E545X					
Placebo	16/ 43 (37.2)	15.0 (9.2, NE)			
Alpelisib 300mg	20/ 45 (44.4)	16.6 (5.5, NE)	0.779	1.11	(0.57, 2.16)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): H1047X					
Placebo	27/ 81 (33.3)	24.9 (12.9, 41.5)			
Alpelisib 300mg	34/ 92 (37.0)	30.4 (10.2, NE)	0.765	0.93	(0.56, 1.55)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 20					
Placebo	27/ 81 (33.3)	24.9 (12.9, 41.5)			
Alpelisib 300mg	34/ 92 (37.0)	30.4 (10.2, NE)	0.765	0.93 (0.56, 1.55)	
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 9					
Placebo	25/ 77 (32.5)	15.0 (9.4, NE)			
Alpelisib 300mg	27/ 68 (39.7)	24.9 (7.5, 38.7)	0.975	1.01 (0.57, 1.79)	

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/eff/ger_t112_13i.sas@@/main/1 06AUG20:14:43

Final

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

Table 11.2-3i
Stratified log-rank test and Cox regression model for time to definitive deterioration (modified),
defined as a ≥ 10 point decrease in VAS score in subgroup i
(Full Analysis Set, PIK3CA mutant cohort)
VAS

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Absent	Events/N (%)			
Placebo	23/ 86 (26.7)	27.0 (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	29/ 85 (34.1)	36.0 (19.4, NE)	0.910	1.04 (0.60, 1.80)
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Present				
Placebo	33/ 86 (38.4)	14.7 (7.5, 22.1)		
Alpelisib 300mg	25/ 84 (29.8)	38.7 (14.8, NE)	0.121	0.67 (0.40, 1.14)
Presence of lung metastases (Yes/No): No				
Placebo	32/104 (30.8)	22.3 (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	42/112 (37.5)	27.6 (11.1, NE)	0.953	1.02 (0.64, 1.62)
Presence of lung metastases (Yes/No): Yes				
Placebo	24/ 68 (35.3)	15.0 (9.3, 24.9)		
Alpelisib 300mg	12/ 57 (21.1)	38.7 (38.7, NE)	0.053	0.51 (0.25, 1.02)
Presence of liver metastases (Yes/No): No				
Placebo	37/118 (31.4)	22.1 (14.8, NE)		

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Alpelisib 300mg	Events/N (%)	34/120 (28.3)	NE (27.6, NE)	0.243 0.76 (0.48, 1.21)
Presence of liver metastases (Yes/No): Yes				
Placebo		19/ 54 (35.2)	11.1 (3.7, 15.2)	
Alpelisib 300mg		20/ 49 (40.8)	9.3 (2.8, NE)	0.793 0.93 (0.49, 1.77)
Bone lesions only (Yes/No): No				
Placebo		48/137 (35.0)	14.8 (9.3, 22.3)	
Alpelisib 300mg		40/127 (31.5)	38.7 (16.6, NE)	0.149 0.74 (0.49, 1.13)
Bone lesions only (Yes/No): Yes				
Placebo		8/ 35 (22.9)	NE (12.9, NE)	
Alpelisib 300mg		14/ 42 (33.3)	33.1 (24.9, NE)	0.547 1.32 (0.55, 3.15)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): No prior use				
Placebo		52/161 (32.3)	22.1 (13.8, 27.0)	
Alpelisib 300mg		51/160 (31.9)	38.7 (24.9, NE)	0.358 0.84 (0.57, 1.23)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): Prior use				
Placebo		4/ 11 (36.4)	3.7 (1.8, NE)	
Alpelisib 300mg		3/ 9 (33.3)	NE (1.9, NE)	0.535 0.69 (0.15, 3.18)
PTEN loss of expression (Yes/No): No				

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	53/157 (33.8)	22.1 (12.9, 27.0)			
Alpelisib 300mg	53/163 (32.5)	36.0 (19.4, NE)	0.361	0.84 (0.58, 1.24)	
PTEN loss of expression (Yes/No): Yes					
Placebo	3/ 14 (21.4)	NE (1.8, NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 6 (16.7)	NE (1.9, NE)	0.647	0.58 (0.06, 6.10)	
Age (<65 Years/>=65 Years): < 65 Years					
Placebo	31/ 89 (34.8)	22.1 (8.4, NE)			
Alpelisib 300mg	25/ 95 (26.3)	36.0 (27.6, NE)	0.059	0.60 (0.35, 1.03)	
Age (<65 Years/>=65 Years): >= 65 Years					
Placebo	25/ 83 (30.1)	15.0 (11.1, NE)			
Alpelisib 300mg	29/ 74 (39.2)	16.6 (9.3, NE)	0.701	1.12 (0.65, 1.94)	
Age (<75 Years/>=75 Years): < 75 Years					
Placebo	47/146 (32.2)	22.1 (12.9, 24.9)			
Alpelisib 300mg	44/149 (29.5)	38.7 (27.6, NE)	0.142	0.74 (0.49, 1.12)	
Age (<75 Years/>=75 Years): >= 75 Years					
Placebo	9/ 26 (34.6)	14.8 (3.7, NE)			
Alpelisib 300mg	10/ 20 (50.0)	8.3 (2.0, NE)	0.255	1.72 (0.66, 4.49)	

Race (Asian/White/Other): Asian

Alpelisib (Piqray®)

Seite 1451 von 2085

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Placebo	20/ 40 (50.0)	13.8 (7.5, 22.1)		
Alpelisib 300mg	11/ 34 (32.4)	NE (8.3, NE)	0.319	0.69 (0.33, 1.46)
Race (Asian/White/Other): Black or African American				
Placebo	0/ 3 (0.0)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	0/ 1 (0.0)	NE (NE , NE)		
Race (Asian/White/Other): Other				
Placebo	7/ 20 (35.0)	15.2 (3.7, NE)		
Alpelisib 300mg	4/ 17 (23.5)	NE (2.6, NE)	0.244	0.48 (0.14, 1.68)
Race (Asian/White/Other): White				
Placebo	29/109 (26.6)	27.0 (11.1, NE)		
Alpelisib 300mg	39/117 (33.3)	36.0 (19.4, NE)	0.905	0.97 (0.59, 1.58)
Region (Europe/North America/Other): Asia				
Placebo	20/ 38 (52.6)	13.8 (7.5, 22.1)		
Alpelisib 300mg	10/ 32 (31.3)	NE (8.3, NE)	0.203	0.61 (0.28, 1.33)
Region (Europe/North America/Other): Europe				
Placebo	22/ 87 (25.3)	27.0 (14.8, NE)		
Alpelisib 300mg	27/ 86 (31.4)	36.0 (19.4, NE)	0.922	1.04 (0.58, 1.85)

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

			Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Region	(Europe/North America/Other): Latin America	America/Asia/Latin				
	Placebo		4/ 17 (23.5)	NE (7.3, NE)		
	Alpelisib 300mg		2/ 14 (14.3)	NE (NE , NE)	0.454	0.52 (0.09, 2.90)
Region	(Europe/North America/Other): North America	America/Asia/Latin				
	Placebo		6/ 24 (25.0)	NE (3.7, NE)		
	Alpelisib 300mg		8/ 19 (42.1)	27.6 (2.8, NE)	0.691	1.24 (0.41, 3.75)
Region	(Europe/North America/Other): Other	America/Asia/Latin				
	Placebo		4/ 6 (66.7)	9.2 (1.9, 22.1)		
	Alpelisib 300mg		7/ 18 (38.9)	10.2 (1.9, NE)	0.544	0.65 (0.14, 3.06)
ECOG performance status (0/1): 0						
	Placebo		39/113 (34.5)	22.1 (12.9, NE)		
	Alpelisib 300mg		37/112 (33.0)	38.7 (19.4, NE)	0.443	0.84 (0.53, 1.32)
ECOG performance status (0/1): 1						
	Placebo		17/ 58 (29.3)	14.8 (9.2, NE)		
	Alpelisib 300mg		17/ 56 (30.4)	36.0 (10.2, NE)	0.731	0.89 (0.44, 1.79)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Primary resistant				
Placebo	7/ 22 (31.8)	9.2 (2.0, NE)		
Alpelisib 300mg	8/ 23 (34.8)	16.6 (2.1, NE)	0.987	0.99 (0.35, 2.83)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Secondary resistant				
Placebo	41/127 (32.3)	22.1 (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	40/119 (33.6)	38.7 (24.9, NE)	0.545	0.88 (0.57, 1.38)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Sensitive				
Placebo	7/ 19 (36.8)	27.0 (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	5/ 20 (25.0)	36.0 (19.4, NE)	0.750	0.83 (0.26, 2.64)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): First Line				
Placebo	33/ 89 (37.1)	22.1 (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	33/ 88 (37.5)	36.0 (11.1, NE)	0.640	0.90 (0.55, 1.46)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): Second Line				
Placebo	23/ 82 (28.0)	22.1 (9.4, NE)		
Alpelisib 300mg	21/ 79 (26.6)	NE (16.6, NE)	0.523	0.82 (0.45, 1.49)

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
		Median Time (95% CI)	--	--	
	Events/N (%)	(months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Resistant					
Placebo	26/ 70 (37.1)	14.8 (7.5, NE)			
Alpelisib 300mg	28/ 68 (41.2)	24.9 (7.1, NE)	0.779	0.93	(0.54, 1.62)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Sensitive					
Placebo	7/ 19 (36.8)	27.0 (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	5/ 20 (25.0)	36.0 (19.4, NE)	0.750	0.83	(0.26, 2.64)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)					
Placebo	9/ 23 (39.1)	14.7 (1.9, NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 24 (8.3)	NE (NE , NE)	0.072	0.25	(0.05, 1.23)

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

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following metastatic treatment only)					
Placebo	13/ 45 (28.9)	14.8 (9.3, NE)			
Alpelisib 300mg	14/ 41 (34.1)	16.6 (7.5, NE)	0.823	1.10	(0.50, 2.43)
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Negative					
Placebo	19/ 38 (50.0)	9.2 (3.7, 15.0)			
Alpelisib 300mg	23/ 46 (50.0)	10.2 (2.1, 33.1)	0.817	0.93	(0.49, 1.76)
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Positive					
Placebo	37/132 (28.0)	22.3 (14.8, NE)			
Alpelisib 300mg	30/120 (25.0)	NE (36.0, NE)	0.221	0.74	(0.45, 1.21)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Both positive					
Placebo	37/132 (28.0)	22.3 (14.8, NE)			
Alpelisib 300mg	30/118 (25.4)	NE (36.0, NE)	0.257	0.76	(0.46, 1.24)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Positive Negative					
Placebo	19/ 38 (50.0)	9.2 (3.7, 15.0)			

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Alpelisib 300mg	Events/N (%) 23/ 46 (50.0)	10.2 (2.1, 33.1)	0.817	0.93 (0.49, 1.76)
Number of metastatic sites (<3/>=3): < 3				
Placebo	38/113 (33.6)	22.1 (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	38/121 (31.4)	NE (24.9, NE)	0.301	0.80 (0.51, 1.25)
Number of metastatic sites (<3/>=3): >= 3				
Placebo	18/ 59 (30.5)	15.2 (7.4, NE)		
Alpelisib 300mg	16/ 48 (33.3)	14.8 (7.1, NE)	0.856	0.93 (0.47, 1.84)
Visceral disease (Yes/No): No				
Placebo	20/ 72 (27.8)	NE (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	24/ 76 (31.6)	36.0 (24.9, NE)	0.874	0.96 (0.53, 1.74)
Visceral disease (Yes/No): Yes				
Placebo	36/100 (36.0)	14.8 (8.4, 22.1)		
Alpelisib 300mg	30/ 93 (32.3)	38.7 (9.3, NE)	0.220	0.75 (0.46, 1.23)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E542K				
Placebo	9/ 29 (31.0)	15.2 (11.1, NE)		
Alpelisib 300mg	5/ 20 (25.0)	38.7 (33.1, 38.7)	0.219	0.44 (0.12, 1.67)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E545X				
Placebo	15/ 43 (34.9)	15.0 (9.2, NE)		

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Alpelisib 300mg	Events/N (%)	24.9 (5.5, NE)	0.734	1.13 (0.57, 2.26)	
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): H1047X					
Placebo	25/ 81 (30.9)	24.9 (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	27/ 92 (29.3)	NE (19.4, NE)	0.427	0.80 (0.47, 1.39)	
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 20					
Placebo	25/ 81 (30.9)	24.9 (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	27/ 92 (29.3)	NE (19.4, NE)	0.427	0.80 (0.47, 1.39)	
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 9					
Placebo	24/ 77 (31.2)	15.2 (9.4, NE)			
Alpelisib 300mg	25/ 68 (36.8)	27.6 (9.3, NE)	0.872	0.96 (0.53, 1.72)	

(1) Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

(2) Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

(3) Hazard Ratio for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

(4) based on Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/eff/ger_t112_01i.sas@@/main/1 06AUG20:14:43

Final

4.7.8.6 Subgruppenanalysen zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – 3. Datenschnitt

Table 11.2-2i
Stratified log-rank test and Cox regression model for time to definitive deterioration (modified),
defined as a ≥ 10 point decrease in QLQ-C30 (quality of life) score in subgroup i
(Full Analysis Set, PIK3CA mutant cohort)
Global Health Status/QoL

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			--	--	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Absent					
Placebo	31/ 86 (36.0)	20.2 (11.5, 27.0)			
Alpelisib 300mg	36/ 85 (42.4)	24.7 (14.8, 33.1)	0.721	0.92	(0.57, 1.49)
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Present					
Placebo	28/ 86 (32.6)	22.1 (5.7, 41.7)			
Alpelisib 300mg	34/ 84 (40.5)	19.4 (5.6, NE)	0.638	1.14	(0.69, 1.89)
Presence of lung metastases (Yes/No): No					
Placebo	38/104 (36.5)	20.0 (11.4, 26.9)			
Alpelisib 300mg	54/112 (48.2)	17.3 (9.2, 27.7)	0.819	1.05	(0.69, 1.60)
Presence of lung metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	21/ 68 (30.9)	41.7 (9.2, 41.7)			

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
		Median Time (95% CI) (months) (1)	--	--	
	Events/N (%)		p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Alpelisib 300mg	16/ 57 (28.1)	38.7 (9.3, NE)	0.667	0.87	(0.45, 1.68)
Presence of liver metastases (Yes/No): No					
Placebo	45/118 (38.1)	22.1 (11.5, 27.0)			
Alpelisib 300mg	44/120 (36.7)	27.7 (15.4, NE)	0.283	0.80	(0.53, 1.22)
Presence of liver metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	14/ 54 (25.9)	NE (3.7, NE)			
Alpelisib 300mg	26/ 49 (53.1)	5.6 (2.0, 19.4)	0.114	1.69	(0.87, 3.26)
Bone lesions only (Yes/No): No					
Placebo	48/137 (35.0)	14.8 (9.3, 25.6)			
Alpelisib 300mg	52/127 (40.9)	14.8 (7.9, NE)	0.993	1.00	(0.68, 1.49)
Bone lesions only (Yes/No): Yes					
Placebo	11/ 35 (31.4)	27.0 (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	18/ 42 (42.9)	27.6 (15.4, NE)	0.740	1.14	(0.53, 2.44)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): No prior use					
Placebo	58/161 (36.0)	20.2 (11.5, 27.0)			
Alpelisib 300mg	65/160 (40.6)	24.7 (12.0, 33.1)	0.867	0.97	(0.68, 1.39)

Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): Prior use

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	1/ 11 (9.1)	NE (1.9, NE)			
Alpelisib 300mg	5/ 9 (55.6)	10.5 (1.7, NE)	0.188	4.06 (0.42, 39.61)	
PTEN loss of expression (Yes/No): No					
Placebo	54/157 (34.4)	22.1 (12.9, 35.9)			
Alpelisib 300mg	69/163 (42.3)	17.5 (9.7, 30.4)	0.709	1.08 (0.75, 1.54)	
PTEN loss of expression (Yes/No): Yes					
Placebo	4/ 14 (28.6)	11.4 (1.9, NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 6 (16.7)	NE (26.3, NE)	0.048	0.00 (0.00,)	
Age (<65 Years/>=65 Years): < 65 Years					
Placebo	32/ 89 (36.0)	13.8 (7.4, 41.7)			
Alpelisib 300mg	39/ 95 (41.1)	26.3 (14.8, 30.4)	0.726	0.92 (0.57, 1.49)	
Age (<65 Years/>=65 Years): >= 65 Years					
Placebo	27/ 83 (32.5)	22.1 (12.9, 35.9)			
Alpelisib 300mg	31/ 74 (41.9)	11.2 (7.6, NE)	0.544	1.18 (0.70, 2.00)	
Age (<75 Years/>=75 Years): < 75 Years					
Placebo	51/146 (34.9)	20.0 (11.1, 26.9)			
Alpelisib 300mg	63/149 (42.3)	24.7 (12.0, 33.1)	0.902	0.98 (0.68, 1.43)	

Age (<75 Years/>=75 Years): >= 75 Years

Alpelisib (Piqray®)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	8/ 26 (30.8)	22.1 (3.8, NE)			
Alpelisib 300mg	7/ 20 (35.0)	11.2 (3.7, NE)	0.396	1.60 (0.52, 4.92)	
Race (Asian/White/Other): Asian					
Placebo	15/ 40 (37.5)	16.6 (9.2, NE)			
Alpelisib 300mg	17/ 34 (50.0)	17.3 (3.9, NE)	0.512	1.28 (0.62, 2.63)	
Race (Asian/White/Other): Black or African American					
Placebo	0/ 3 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 1 (0.0)	NE (NE , NE)			
Race (Asian/White/Other): Other					
Placebo	7/ 20 (35.0)	14.8 (9.3, 35.9)			
Alpelisib 300mg	5/ 17 (29.4)	9.7 (6.2, NE)	0.958	0.99 (0.30, 3.25)	
Race (Asian/White/Other): White					
Placebo	37/109 (33.9)	20.2 (9.4, 27.0)			
Alpelisib 300mg	48/117 (41.0)	26.3 (9.3, 33.1)	0.637	0.90 (0.58, 1.39)	
Region (Europe/North America/Other): Asia					
Placebo	15/ 38 (39.5)	16.6 (9.2, NE)			
Alpelisib 300mg	15/ 32 (46.9)	17.3 (4.2, NE)	0.798	1.11 (0.52, 2.34)	

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)		
			--	--		
			Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Region	(Europe/North America/Other):	America/Asia/Latin	Events/N (%)			
	Europe					
	Placebo		30/ 87 (34.5)	20.2 (5.5, 41.7)		
	Alpelisib 300mg		35/ 86 (40.7)	26.3 (9.3, NE)	0.899	1.04 (0.63, 1.71)
Region	(Europe/North America/Other): Latin America	America/Asia/Latin				
	Placebo		4/ 17 (23.5)	35.9 (9.3, 35.9)		
	Alpelisib 300mg		5/ 14 (35.7)	24.7 (6.2, NE)	0.350	1.98 (0.46, 8.50)
Region	(Europe/North America/Other): North America	America/Asia/Latin				
	Placebo		9/ 24 (37.5)	7.4 (3.7, NE)		
	Alpelisib 300mg		7/ 19 (36.8)	17.5 (7.1, NE)	0.452	0.67 (0.25, 1.85)
Region	(Europe/North America/Other): Other	America/Asia/Latin				
	Placebo		1/ 6 (16.7)	22.1 (NE , NE)		
	Alpelisib 300mg		8/ 18 (44.4)	8.1 (5.5, NE)	0.607	1.78 (0.19, 16.34)
ECOG performance status (0/1): 0						
	Placebo		36/113 (31.9)	25.6 (16.6, NE)		
	Alpelisib 300mg		51/112 (45.5)	19.4 (8.1, 33.1)	0.291	1.26 (0.82, 1.95)

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
ECOG performance status (0/1): 1				
Placebo	23/ 58 (39.7)	11.5 (5.6, 22.1)		
Alpelisib 300mg	19/ 56 (33.9)	27.7 (9.2, NE)	0.163	0.64 (0.33, 1.21)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Primary resistant				
Placebo	7/ 22 (31.8)	5.5 (1.9, NE)		
Alpelisib 300mg	15/ 23 (65.2)	4.2 (1.9, 17.3)	0.390	1.54 (0.58, 4.14)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Secondary resistant				
Placebo	47/127 (37.0)	14.8 (11.1, 25.6)		
Alpelisib 300mg	49/119 (41.2)	17.5 (9.3, 30.4)	0.843	0.97 (0.65, 1.46)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Sensitive				
Placebo	4/ 19 (21.1)	41.7 (27.0, 41.7)		
Alpelisib 300mg	3/ 20 (15.0)	NE (27.7, NE)	0.699	0.74 (0.17, 3.35)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): First Line				
Placebo	30/ 89 (33.7)	25.6 (13.8, 41.7)		
Alpelisib 300mg	33/ 88 (37.5)	27.9 (15.4, NE)	0.995	1.01 (0.61, 1.67)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line):					
Second Line					
Placebo	29/ 82 (35.4)	12.9 (9.3, 22.2)			
Alpelisib 300mg	37/ 79 (46.8)	12.0 (7.6, 19.4)	0.685	1.10 (0.67, 1.81)	
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Adjuvant					
Placebo	28/ 84 (33.3)	22.1 (11.4, NE)			
Alpelisib 300mg	28/ 78 (35.9)	33.1 (9.3, NE)	0.531	0.85 (0.50, 1.44)	
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Neoadjuvant					
Placebo	6/ 22 (27.3)	22.2 (2.0, NE)			
Alpelisib 300mg	11/ 24 (45.8)	27.6 (7.9, 38.7)	0.667	0.79 (0.28, 2.21)	
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): No Prior Use					
Placebo	25/ 65 (38.5)	16.6 (9.3, 35.9)			
Alpelisib 300mg	31/ 67 (46.3)	11.2 (5.6, 19.4)	0.133	1.52 (0.89, 2.62)	
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Resistant					

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	26/ 70 (37.1)	14.8 (5.7, 26.9)			
Alpelisib 300mg	30/ 68 (44.1)	26.3 (5.6, 38.7)	0.874	1.06	(0.62, 1.81)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Sensitive					
Placebo	4/ 19 (21.1)	41.7 (27.0, 41.7)			
Alpelisib 300mg	3/ 20 (15.0)	NE (27.7, NE)	0.699	0.74	(0.17, 3.35)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)					
Placebo	8/ 23 (34.8)	22.1 (3.7, NE)			
Alpelisib 300mg	11/ 24 (45.8)	9.3 (2.0, NE)	0.578	1.33	(0.49, 3.61)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following metastatic treatment only)					
Placebo	17/ 45 (37.8)	11.1 (3.7, NE)			

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Alpelisib 300mg	Events/N (%)	14.8 (5.5, NE)	0.938	0.98 (0.49, 1.97)	
Prior Tamoxifen use (Yes/No): No					
Placebo	42/110 (38.2)	20.0 (11.1, 27.0)			
Alpelisib 300mg	44/109 (40.4)	17.5 (9.7, 33.1)	0.892	1.04 (0.67, 1.59)	
Prior Tamoxifen use (Yes/No): Yes					
Placebo	17/ 62 (27.4)	22.1 (7.4, NE)			
Alpelisib 300mg	26/ 60 (43.3)	26.3 (9.2, NE)	0.782	0.91 (0.49, 1.69)	
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Negative					
Placebo	20/ 38 (52.6)	7.5 (3.7, 35.9)			
Alpelisib 300mg	29/ 46 (63.0)	7.9 (2.1, 17.3)	0.604	1.18 (0.64, 2.17)	
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Positive					
Placebo	39/132 (29.5)	22.1 (14.8, 41.7)			
Alpelisib 300mg	40/120 (33.3)	33.1 (17.5, NE)	0.636	0.90 (0.58, 1.41)	
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Both positive					
Placebo	39/132 (29.5)	22.1 (14.8, 41.7)			
Alpelisib 300mg	39/118 (33.1)	33.1 (17.5, NE)	0.620	0.90 (0.57, 1.41)	

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Estr. & Progesteronrezeptorstatus (Beide positiv/Positiv negativ): Positiv Negativ				
Placebo	20/ 38 (52.6)	7.5 (3.7, 35.9)		
Alpelisib 300mg	29/ 46 (63.0)	7.9 (2.1, 17.3)	0.604	1.18 (0.64, 2.17)
Number of metastatic sites (<3/>=3): < 3				
Placebo	38/113 (33.6)	22.1 (12.9, 35.9)		
Alpelisib 300mg	49/121 (40.5)	26.3 (14.8, 38.7)	0.765	0.94 (0.61, 1.45)
Number of metastatic sites (<3/>=3): >= 3				
Placebo	21/ 59 (35.6)	9.2 (3.7, 41.7)		
Alpelisib 300mg	21/ 48 (43.8)	5.6 (1.9, NE)	0.338	1.37 (0.73, 2.56)
Viscerale Erkrankung (Ja/Nein): Nein				
Placebo	27/ 72 (37.5)	20.2 (11.5, 27.0)		
Alpelisib 300mg	30/ 76 (39.5)	27.6 (15.4, NE)	0.476	0.83 (0.49, 1.40)
Viscerale Erkrankung (Ja/Nein): Ja				
Placebo	32/100 (32.0)	22.1 (7.5, 41.7)		
Alpelisib 300mg	40/ 93 (43.0)	9.3 (5.6, 38.7)	0.559	1.17 (0.73, 1.88)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E542K				
Placebo	14/ 29 (48.3)	11.4 (3.6, 22.2)		
Alpelisib 300mg	8/ 20 (40.0)	26.3 (6.2, NE)	0.320	0.63 (0.25, 1.57)

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
	Events/N (%)			
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E545X				
Placebo	17/ 43 (39.5)	11.5 (7.4, NE)		
Alpelisib 300mg	20/ 45 (44.4)	17.5 (7.9, NE)	0.798	0.92 (0.47, 1.77)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): H1047X				
Placebo	23/ 81 (28.4)	27.0 (13.8, 41.7)		
Alpelisib 300mg	38/ 92 (41.3)	24.7 (9.3, NE)	0.325	1.31 (0.77, 2.21)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 20				
Placebo	23/ 81 (28.4)	27.0 (13.8, 41.7)		
Alpelisib 300mg	38/ 92 (41.3)	24.7 (9.3, NE)	0.325	1.31 (0.77, 2.21)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 9				
Placebo	32/ 77 (41.6)	11.4 (7.4, 22.1)		
Alpelisib 300mg	29/ 68 (42.6)	19.4 (9.2, 30.4)	0.426	0.81 (0.48, 1.36)

(1) Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

(2) Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

(3) Hazard Ratio for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

(4) based on Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/eff/ger_t112_01i.sas@@/main/1 06AUG20:14:43

Final

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

Table 11.2-2i
Stratified log-rank test and Cox regression model for time to definitive deterioration (modified),
defined as a ≥ 10 point decrease in QLQ-C30 (quality of life) score in subgroup i
(Full Analysis Set, PIK3CA mutant cohort)
Physical Functioning

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Presence of lung metastases (Yes/No): No	Events/N (%)			
Placebo	29/104 (27.9)	25.6 (11.2, NE)		
Alpelisib 300mg	37/112 (33.0)	27.7 (17.5, 41.5)	0.732	0.91 (0.56, 1.49)
Presence of lung metastases (Yes/No): Yes				
Placebo	24/ 68 (35.3)	22.3 (7.3, NE)		
Alpelisib 300mg	13/ 57 (22.8)	NE (33.1, NE)	0.102	0.57 (0.29, 1.13)
Presence of liver metastases (Yes/No): No				
Placebo	34/118 (28.8)	25.6 (19.7, NE)		
Alpelisib 300mg	39/120 (32.5)	30.4 (24.9, NE)	0.753	0.93 (0.59, 1.47)
Presence of liver metastases (Yes/No): Yes				
Placebo	19/ 54 (35.2)	8.4 (3.7, NE)		
Alpelisib 300mg	11/ 49 (22.4)	27.6 (7.9, NE)	0.054	0.48 (0.22, 1.03)
Bone lesions only (Yes/No): No				
Placebo	45/137 (32.8)	22.1 (11.2, 30.6)		

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Alpelisib 300mg	Events/N (%) 35/127 (27.6)	41.5 (19.8, NE)	0.036	0.62 (0.40, 0.97)
Bone lesions only (Yes/No): Yes				
Placebo	8/ 35 (22.9)	NE (9.3, NE)		
Alpelisib 300mg	15/ 42 (35.7)	27.9 (17.5, NE)	0.330	1.52 (0.65, 3.59)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): No prior use				
Placebo	51/161 (31.7)	24.9 (14.8, NE)		
Alpelisib 300mg	50/160 (31.3)	28.6 (24.9, NE)	0.266	0.80 (0.54, 1.18)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): Prior use				
Placebo	2/ 11 (18.2)	4.7 (1.9, NE)		
Alpelisib 300mg	0/ 9 (0.0)	NE (NE , NE)	0.116	0.00 (0.00,)
PTEN loss of expression (Yes/No): No				
Placebo	48/157 (30.6)	24.9 (14.8, NE)		
Alpelisib 300mg	50/163 (30.7)	28.6 (19.8, NE)	0.382	0.84 (0.56, 1.25)
PTEN loss of expression (Yes/No): Yes				
Placebo	5/ 14 (35.7)	6.5 (1.9, NE)		
Alpelisib 300mg	0/ 6 (0.0)	NE (NE , NE)	0.097	0.00 (0.00,)

Age (<65 Years/>=65 Years): < 65 Years

Alpelisib (Piqray®)

Seite 1472 von 2085

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	24/ 89 (27.0)	NE (9.3, NE)			
Alpelisib 300mg	26/ 95 (27.4)	30.4 (27.7, NE)	0.501	0.82 (0.47, 1.44)	
Age (<65 Years/>=65 Years): >= 65 Years					
Placebo	29/ 83 (34.9)	22.1 (13.9, 25.6)			
Alpelisib 300mg	24/ 74 (32.4)	24.9 (12.9, NE)	0.301	0.75 (0.43, 1.30)	
Age (<75 Years/>=75 Years): < 75 Years					
Placebo	45/146 (30.8)	24.9 (11.2, NE)			
Alpelisib 300mg	44/149 (29.5)	30.4 (27.6, NE)	0.140	0.73 (0.48, 1.11)	
Age (<75 Years/>=75 Years): >= 75 Years					
Placebo	8/ 26 (30.8)	22.1 (5.6, NE)			
Alpelisib 300mg	6/ 20 (30.0)	12.9 (3.8, NE)	0.583	1.37 (0.43, 4.31)	
Race (Asian/White/Other): Asian					
Placebo	12/ 40 (30.0)	19.7 (11.2, NE)			
Alpelisib 300mg	11/ 34 (32.4)	33.1 (9.2, NE)	0.772	0.88 (0.37, 2.08)	
Race (Asian/White/Other): Black or African American					
Placebo	1/ 3 (33.3)	NE (1.8, NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 1 (0.0)	NE (NE , NE)			
Race (Asian/White/Other): Other					

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)		
			--	--		
			p-value	Hazard ratio (3)	95% CI	
			Median Time (95% CI) (months) (1)			
			Events/N (%)			
Placebo			6/ 20 (30.0)	16.6 (5.5, NE)		
Alpelisib 300mg			3/ 17 (17.6)	NE (24.9, NE)	0.497	0.62 (0.15, 2.52)
Race (Asian/White/Other): White						
Placebo			34/109 (31.2)	22.3 (8.4, NE)		
Alpelisib 300mg			36/117 (30.8)	28.6 (17.5, NE)	0.232	0.75 (0.47, 1.20)
Region (Europe/North America/Other): Asia						
Placebo			12/ 38 (31.6)	19.7 (11.2, 30.6)		
Alpelisib 300mg			11/ 32 (34.4)	33.1 (9.2, NE)	0.750	0.87 (0.37, 2.05)
Region (Europe/North America/Other): Europe						
Placebo			28/ 87 (32.2)	25.6 (5.6, NE)		
Alpelisib 300mg			25/ 86 (29.1)	30.4 (15.4, NE)	0.304	0.74 (0.43, 1.29)
Region (Europe/North America/Other): Latin America						
Placebo			5/ 17 (29.4)	22.1 (5.6, NE)		
Alpelisib 300mg			3/ 14 (21.4)	NE (12.9, NE)	0.813	0.84 (0.19, 3.68)
Region (Europe/North America/Other): North America						

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

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Placebo	8/ 24 (33.3)	6.5 (3.7, NE)			
Alpelisib 300mg	5/ 19 (26.3)	28.6 (7.1, 41.5)	0.053	0.24	(0.05, 1.14)
Region (Europe/North America/Other): Other					
Placebo	0/ 6 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	6/ 18 (33.3)	27.6 (4.2, NE)	0.265	366E5	(0.00,)
Endocrine status (Primary resistant/Sensitive): Primary resistant					
Placebo	6/ 22 (27.3)	5.5 (3.5, NE)			
Alpelisib 300mg	5/ 23 (21.7)	NE (4.2, NE)	0.297	0.52	(0.16, 1.77)
Endocrine status (Primary resistant/Sensitive): Secondary resistant					
Placebo	44/127 (34.6)	22.1 (11.2, 30.6)			
Alpelisib 300mg	36/119 (30.3)	28.6 (19.8, NE)	0.149	0.72	(0.46, 1.12)
Endocrine status (Primary resistant/Sensitive): Sensitive					
Placebo	2/ 19 (10.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	7/ 20 (35.0)	33.1 (11.1, NE)	0.195	2.72	(0.56, 13.13)

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
		Median Time (95% CI) (months) (1)	--	--	
	Events/N (%)		p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line):					
First Line					
Placebo	27/ 89 (30.3)	25.6 (11.2, NE)			
Alpelisib 300mg	28/ 88 (31.8)	30.4 (15.4, NE)	0.607	0.87	(0.51, 1.48)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line):					
Second Line					
Placebo	26/ 82 (31.7)	22.1 (7.5, NE)			
Alpelisib 300mg	22/ 79 (27.8)	28.6 (19.8, NE)	0.203	0.69	(0.38, 1.23)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Adjuvant					
Placebo	22/ 84 (26.2)	25.6 (19.7, NE)			
Alpelisib 300mg	17/ 78 (21.8)	41.5 (27.6, NE)	0.145	0.62	(0.33, 1.19)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Neoadjuvant					
Placebo	8/ 22 (36.4)	8.4 (1.9, NE)			
Alpelisib 300mg	8/ 24 (33.3)	30.4 (9.2, NE)	0.056	0.36	(0.12, 1.07)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): No Prior Use					
Placebo	23/ 65 (35.4)	22.1 (7.5, NE)			
Alpelisib 300mg	25/ 67 (37.3)	19.8 (5.6, NE)	0.222	1.43	(0.79, 2.57)

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
		Median Time (95% CI)	--	--	--
	Events/N (%)	(months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Negative					
Placebo	15/ 38 (39.5)	13.9 (5.7, NE)			
Alpelisib 300mg	15/ 46 (32.6)	19.8 (11.1, NE)	0.335	0.69	(0.33, 1.47)
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Positive					
Placebo	37/132 (28.0)	25.6 (16.6, NE)			
Alpelisib 300mg	34/120 (28.3)	41.5 (27.6, NE)	0.436	0.83	(0.51, 1.32)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Both positive					
Placebo	37/132 (28.0)	25.6 (16.6, NE)			
Alpelisib 300mg	34/118 (28.8)	41.5 (27.6, NE)	0.492	0.84	(0.53, 1.35)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Positive Negative					
Placebo	15/ 38 (39.5)	13.9 (5.7, NE)			
Alpelisib 300mg	15/ 46 (32.6)	19.8 (11.1, NE)	0.335	0.69	(0.33, 1.47)
Number of metastatic sites (<3/>=3): < 3					
Placebo	35/113 (31.0)	24.9 (13.8, NE)			
Alpelisib 300mg	33/121 (27.3)	33.1 (27.6, NE)	0.130	0.69	(0.43, 1.12)
Number of metastatic sites (<3/>=3): >= 3					

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	18/ 59 (30.5)	22.3 (5.7, NE)			
Alpelisib 300mg	17/ 48 (35.4)	9.3 (5.6, NE)	0.813	0.92 (0.47, 1.79)	
Visceral disease (Yes/No): No					
Placebo	18/ 72 (25.0)	NE (13.9, NE)			
Alpelisib 300mg	28/ 76 (36.8)	27.9 (17.5, NE)	0.571	1.18 (0.65, 2.14)	
Visceral disease (Yes/No): Yes					
Placebo	35/100 (35.0)	19.7 (6.5, 30.6)			
Alpelisib 300mg	22/ 93 (23.7)	NE (27.6, NE)	0.019	0.53 (0.31, 0.91)	
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E542K					
Placebo	11/ 29 (37.9)	22.3 (3.5, NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 20 (20.0)	NE (9.2, NE)	0.151	0.43 (0.13, 1.40)	
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E545X					
Placebo	15/ 43 (34.9)	22.1 (8.4, 30.6)			
Alpelisib 300mg	15/ 45 (33.3)	27.9 (14.7, NE)	0.484	0.77 (0.37, 1.59)	
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): H1047X					
Placebo	22/ 81 (27.2)	25.6 (13.8, NE)			
Alpelisib 300mg	27/ 92 (29.3)	41.5 (15.4, NE)	0.865	0.95 (0.54, 1.68)	

PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 20

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	22/ 81 (27.2)	25.6 (13.8, NE)			
Alpelisib 300mg	27/ 92 (29.3)	41.5 (15.4, NE)	0.865	0.95	(0.54, 1.68)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 9					
Placebo	28/ 77 (36.4)	16.6 (7.3, NE)			
Alpelisib 300mg	20/ 68 (29.4)	28.6 (19.8, NE)	0.124	0.63	(0.36, 1.13)

(1) Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

(2) Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

(3) Hazard Ratio for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

(4) based on Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/eff/ger_t112_01i.sas@@/main/1 06AUG20:14:43

Final

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

Table 11.2-2i
Stratified log-rank test and Cox regression model for time to definitive deterioration (modified),
defined as a ≥ 10 point decrease in QLQ-C30 (quality of life) score in subgroup i
(Full Analysis Set, PIK3CA mutant cohort)
Role Functioning

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Absent	Events/N (%)			
Placebo	26/ 86 (30.2)	NE (11.4, NE)		
Alpelisib 300mg	38/ 85 (44.7)	19.5 (11.1, 41.4)	0.464	1.21 (0.73, 2.00)
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Present				
Placebo	30/ 86 (34.9)	22.1 (12.9, 30.6)		
Alpelisib 300mg	23/ 84 (27.4)	27.9 (18.5, NE)	0.095	0.62 (0.36, 1.09)
Presence of liver metastases (Yes/No): No				
Placebo	39/118 (33.1)	25.6 (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	44/120 (36.7)	26.3 (16.6, NE)	0.752	0.94 (0.61, 1.45)
Presence of liver metastases (Yes/No): Yes				
Placebo	17/ 54 (31.5)	13.8 (3.7, NE)		
Alpelisib 300mg	17/ 49 (34.7)	19.3 (5.6, 27.9)	0.516	0.79 (0.39, 1.61)
Bone lesions only (Yes/No): No				
Placebo	46/137 (33.6)	22.1 (11.7, 30.6)		

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Alpelisib 300mg	Events/N (%)	27.6 (18.5, 47.0)	0.200	0.76 (0.49, 1.17)
Bone lesions only (Yes/No): Yes				
Placebo	10/ 35 (28.6)	NE (3.7, NE)		
Alpelisib 300mg	20/ 42 (47.6)	17.3 (9.5, 41.4)	0.299	1.50 (0.70, 3.23)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): No prior use				
Placebo	52/161 (32.3)	25.0 (13.8, NE)		
Alpelisib 300mg	58/160 (36.3)	22.1 (16.6, 41.4)	0.800	0.96 (0.66, 1.39)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): Prior use				
Placebo	4/ 11 (36.4)	3.7 (1.9, NE)		
Alpelisib 300mg	3/ 9 (33.3)	17.3 (1.9, NE)	0.100	0.19 (0.02, 1.68)
PTEN loss of expression (Yes/No): No				
Placebo	50/157 (31.8)	25.6 (13.9, NE)		
Alpelisib 300mg	59/163 (36.2)	22.1 (16.6, 47.0)	0.836	0.96 (0.66, 1.41)
PTEN loss of expression (Yes/No): Yes				
Placebo	6/ 14 (42.9)	11.4 (1.9, 13.1)		
Alpelisib 300mg	2/ 6 (33.3)	27.9 (26.3, NE)	0.017	0.00 (0.00,)

Age (<65 Years/>=65 Years): < 65 Years

Alpelisib (Piqray®)

Seite 1481 von 2085

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	26/ 89 (29.2)	NE (7.4, NE)			
Alpelisib 300mg	37/ 95 (38.9)	22.1 (16.6, 34.3)	0.900	1.03	(0.61, 1.71)
Age (<65 Years/>=65 Years): >= 65 Years					
Placebo	30/ 83 (36.1)	24.9 (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	24/ 74 (32.4)	22.1 (14.3, NE)	0.307	0.76	(0.44, 1.31)
Age (<75 Years/>=75 Years): < 75 Years					
Placebo	48/146 (32.9)	24.9 (11.7, NE)			
Alpelisib 300mg	57/149 (38.3)	22.1 (16.6, 41.4)	0.560	0.89	(0.60, 1.32)
Age (<75 Years/>=75 Years): >= 75 Years					
Placebo	8/ 26 (30.8)	30.6 (13.1, NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 20 (20.0)	NE (3.8, NE)	0.763	0.82	(0.23, 2.88)
Race (Asian/White/Other): Asian					
Placebo	17/ 40 (42.5)	14.8 (11.7, 30.6)			
Alpelisib 300mg	16/ 34 (47.1)	17.3 (5.6, NE)	0.889	1.05	(0.51, 2.15)
Race (Asian/White/Other): Black or African American					
Placebo	0/ 3 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 1 (0.0)	NE (NE , NE)			

Race (Asian/White/Other): Other

Alpelisib (Piqray®)

Seite 1482 von 2085

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	8/ 20 (40.0)	13.1 (3.7, NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 17 (23.5)	NE (6.2, NE)	0.379	0.57	(0.16, 2.01)
Race (Asian/White/Other): White					
Placebo	31/109 (28.4)	NE (11.4, NE)			
Alpelisib 300mg	41/117 (35.0)	27.6 (16.6, 47.0)	0.922	0.98	(0.61, 1.57)
Region (Europe/North America/Other): Asia					
Placebo	17/ 38 (44.7)	14.8 (7.4, 30.6)			
Alpelisib 300mg	14/ 32 (43.8)	17.3 (7.5, NE)	0.760	0.89	(0.42, 1.87)
Region (Europe/North America/Other): Europe					
Placebo	26/ 87 (29.9)	25.6 (6.0, NE)			
Alpelisib 300mg	30/ 86 (34.9)	26.3 (16.6, NE)	0.871	1.06	(0.62, 1.81)
Region (Europe/North America/Other): Latin America					
Placebo	4/ 17 (23.5)	NE (7.3, NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 14 (28.6)	27.9 (6.2, NE)	0.910	0.91	(0.19, 4.32)
Region (Europe/North America/Other): North America					

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

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Placebo	9/ 24 (37.5)	3.7 (1.9, NE)			
Alpelisib 300mg	7/ 19 (36.8)	18.5 (7.1, 47.0)	0.310	0.57	(0.19, 1.68)
Region (Europe/North America/Other): Other					
Placebo	0/ 6 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	6/ 18 (33.3)	27.6 (1.9, NE)	0.202	408E5	(0.00,)
Endocrine status (Primary resistant/Sensitive): Primary resistant					
Placebo	7/ 22 (31.8)	5.5 (1.9, NE)			
Alpelisib 300mg	11/ 23 (47.8)	11.2 (2.0, 19.4)	0.950	1.04	(0.39, 2.79)
Endocrine status (Primary resistant/Sensitive): Secondary resistant					
Placebo	45/127 (35.4)	22.1 (11.7, 30.6)			
Alpelisib 300mg	44/119 (37.0)	22.1 (16.6, 47.0)	0.449	0.85	(0.56, 1.30)
Endocrine status (Primary resistant/Sensitive): Sensitive					
Placebo	3/ 19 (15.8)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 20 (20.0)	NE (16.6, NE)	0.764	1.24	(0.27, 5.61)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line):					
First Line					
Placebo	26/ 89 (29.2)	NE (13.8, NE)			
Alpelisib 300mg	29/ 88 (33.0)	34.3 (19.3, NE)	0.792	0.93 (0.55, 1.60)	
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line):					
Second Line					
Placebo	30/ 82 (36.6)	13.9 (7.4, 30.6)			
Alpelisib 300mg	32/ 79 (40.5)	17.3 (11.1, 27.9)	0.919	0.97 (0.58, 1.62)	
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Adjuvant					
Placebo	26/ 84 (31.0)	25.6 (11.4, NE)			
Alpelisib 300mg	26/ 78 (33.3)	41.4 (19.3, NE)	0.455	0.81 (0.46, 1.41)	
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Neoadjuvant					
Placebo	7/ 22 (31.8)	3.8 (2.0, NE)			
Alpelisib 300mg	6/ 24 (25.0)	22.1 (16.6, NE)	0.328	0.58 (0.19, 1.75)	
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): No Prior Use					
Placebo	23/ 65 (35.4)	22.1 (13.1, NE)			
Alpelisib 300mg	29/ 67 (43.3)	14.3 (7.1, 22.1)	0.106	1.61 (0.89, 2.91)	

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
		Median Time (95% CI)	--	--	
	Events/N (%)	(months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Resistant					
Placebo	23/ 70 (32.9)	24.9 (5.7, NE)			
Alpelisib 300mg	25/ 68 (36.8)	22.1 (9.5, 41.4)	0.609	0.87	(0.49, 1.54)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Sensitive					
Placebo	3/ 19 (15.8)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 20 (20.0)	NE (16.6, NE)	0.764	1.24	(0.27, 5.61)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)					
Placebo	11/ 23 (47.8)	11.4 (3.6, 30.6)			
Alpelisib 300mg	7/ 24 (29.2)	47.0 (8.1, 47.0)	0.307	0.58	(0.20, 1.66)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following metastatic treatment only)				
Placebo	17/ 45 (37.8)	13.9 (7.4, 25.0)		
Alpelisib 300mg	20/ 41 (48.8)	16.6 (5.6, 19.4)	0.362	1.39 (0.70, 2.78)
Prior Tamoxifen use (Yes/No): No				
Placebo	40/110 (36.4)	24.9 (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	45/109 (41.3)	16.6 (9.5, 22.1)	0.596	1.13 (0.73, 1.75)
Prior Tamoxifen use (Yes/No): Yes				
Placebo	16/ 62 (25.8)	30.6 (6.0, NE)		
Alpelisib 300mg	16/ 60 (26.7)	47.0 (26.3, 47.0)	0.195	0.63 (0.31, 1.28)
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Negative				
Placebo	15/ 38 (39.5)	24.9 (3.8, NE)		
Alpelisib 300mg	22/ 46 (47.8)	11.2 (5.6, 26.3)	0.640	1.21 (0.59, 2.47)
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Positive				
Placebo	41/132 (31.1)	25.0 (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	38/120 (31.7)	34.3 (18.5, NE)	0.323	0.80 (0.51, 1.25)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Both positive				
Placebo	41/132 (31.1)	25.0 (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	38/118 (32.2)	27.9 (18.5, NE)	0.363	0.81 (0.52, 1.28)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Positive Negative				
Placebo	15/ 38 (39.5)	24.9 (3.8, NE)		
Alpelisib 300mg	22/ 46 (47.8)	11.2 (5.6, 26.3)	0.640	1.21 (0.59, 2.47)
Number of metastatic sites (<3/>=3): < 3				
Placebo	36/113 (31.9)	25.6 (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	43/121 (35.5)	26.3 (18.5, 47.0)	0.584	0.88 (0.56, 1.38)
Number of metastatic sites (<3/>=3): >= 3				
Placebo	20/ 59 (33.9)	22.1 (5.7, NE)		
Alpelisib 300mg	18/ 48 (37.5)	12.9 (5.6, NE)	0.785	1.11 (0.58, 2.12)
Visceral disease (Yes/No): No				
Placebo	21/ 72 (29.2)	NE (11.7, NE)		
Alpelisib 300mg	33/ 76 (43.4)	22.1 (14.3, 41.4)	0.452	1.24 (0.71, 2.15)
Visceral disease (Yes/No): Yes				
Placebo	35/100 (35.0)	22.1 (7.4, 30.6)		

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
		Median Time (95% CI)	--	--	
	Events/N (%)	(months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Alpelisib 300mg	28/ 93 (30.1)	27.6 (12.9, NE)	0.120	0.67	(0.40, 1.11)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E542K					
Placebo	13/ 29 (44.8)	11.4 (2.4, NE)			
Alpelisib 300mg	6/ 20 (30.0)	26.3 (6.2, NE)	0.250	0.55	(0.19, 1.55)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E545X					
Placebo	15/ 43 (34.9)	14.8 (7.4, 30.6)			
Alpelisib 300mg	16/ 45 (35.6)	19.5 (14.3, 27.9)	0.656	0.85	(0.42, 1.73)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): H1047X					
Placebo	22/ 81 (27.2)	25.6 (13.8, NE)			
Alpelisib 300mg	35/ 92 (38.0)	34.3 (11.2, NE)	0.366	1.28	(0.75, 2.20)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 20					
Placebo	22/ 81 (27.2)	25.6 (13.8, NE)			
Alpelisib 300mg	35/ 92 (38.0)	34.3 (11.2, NE)	0.366	1.28	(0.75, 2.20)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 9					
Placebo	30/ 77 (39.0)	14.8 (5.7, NE)			
Alpelisib 300mg	23/ 68 (33.8)	22.1 (18.5, 27.9)	0.176	0.68	(0.39, 1.19)

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

- (1) Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.**
- (2) Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases. Two sided p-value based on Log-rank test is reported.**
- (3) Hazard Ratio for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.**
- (4) based on Wald test from Cox regression model.**

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/eff/ger_t112_01i.sas@@/main/1 06AUG20:14:43

Final

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

Table 11.2-2i
Stratified log-rank test and Cox regression model for time to definitive deterioration (modified),
defined as a ≥ 10 point decrease in QLQ-C30 (quality of life) score in subgroup i
(Full Analysis Set, PIK3CA mutant cohort)
Emotional Functioning

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Absent					
Placebo	24/ 86 (27.9)	27.7 (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	38/ 85 (44.7)	19.5 (11.1, 30.5)	0.399	1.25	(0.74, 2.09)
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Present					
Placebo	24/ 86 (27.9)	NE (9.3, NE)			
Alpelisib 300mg	22/ 84 (26.2)	NE (16.6, NE)	0.453	0.80	(0.44, 1.44)
Presence of liver metastases (Yes/No): No					
Placebo	36/118 (30.5)	27.7 (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	43/120 (35.8)	27.6 (16.7, NE)	0.817	0.95	(0.61, 1.48)
Presence of liver metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	12/ 54 (22.2)	NE (6.5, NE)			
Alpelisib 300mg	17/ 49 (34.7)	16.6 (5.6, NE)	0.668	1.19	(0.55, 2.58)
Bone lesions only (Yes/No): No					
Placebo	37/137 (27.0)	27.7 (12.9, NE)			

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Alpelisib 300mg	Events/N (%)	26.3 (11.2, NE)	0.812	1.05 (0.68, 1.63)
Bone lesions only (Yes/No): Yes				
Placebo	11/ 35 (31.4)	NE (9.3, NE)		
Alpelisib 300mg	14/ 42 (33.3)	27.6 (16.6, NE)	0.956	0.98 (0.44, 2.19)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): No prior use				
Placebo	47/161 (29.2)	27.7 (13.1, NE)		
Alpelisib 300mg	55/160 (34.4)	27.6 (16.6, NE)	0.953	1.01 (0.68, 1.50)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): Prior use				
Placebo	1/ 11 (9.1)	NE (3.7, NE)		
Alpelisib 300mg	5/ 9 (55.6)	5.6 (1.9, NE)	0.610	1.80 (0.18, 17.92)
PTEN loss of expression (Yes/No): No				
Placebo	45/157 (28.7)	27.7 (14.8, NE)		
Alpelisib 300mg	57/163 (35.0)	27.6 (16.6, NE)	0.970	1.01 (0.68, 1.49)
PTEN loss of expression (Yes/No): Yes				
Placebo	3/ 14 (21.4)	13.1 (2.9, 13.1)		
Alpelisib 300mg	3/ 6 (50.0)	26.3 (1.9, NE)	0.045	296E6 (0.00,)

Age (<65 Years/>=65 Years): < 65 Years

Alpelisib (Piqray®)

Seite 1492 von 2085

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	19/ 89 (21.3)	NE (26.9, NE)			
Alpelisib 300mg	37/ 95 (38.9)	24.7 (11.2, 30.6)	0.246	1.39 (0.79, 2.44)	
Age (<65 Years/>=65 Years): >= 65 Years					
Placebo	29/ 83 (34.9)	14.8 (11.3, NE)			
Alpelisib 300mg	23/ 74 (31.1)	NE (11.1, NE)	0.297	0.75 (0.43, 1.31)	
Age (<75 Years/>=75 Years): < 75 Years					
Placebo	40/146 (27.4)	27.7 (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	56/149 (37.6)	26.3 (14.8, 34.3)	0.811	1.05 (0.70, 1.59)	
Age (<75 Years/>=75 Years): >= 75 Years					
Placebo	8/ 26 (30.8)	NE (12.0, NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 20 (20.0)	NE (3.8, NE)	0.761	0.82 (0.23, 2.89)	
Race (Asian/White/Other): Asian					
Placebo	14/ 40 (35.0)	26.9 (9.2, NE)			
Alpelisib 300mg	13/ 34 (38.2)	16.7 (11.1, NE)	0.952	1.03 (0.47, 2.25)	
Race (Asian/White/Other): Black or African American					
Placebo	1/ 3 (33.3)	27.7 (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 1 (0.0)	NE (NE , NE)			
Race (Asian/White/Other): Other					

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

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Placebo	3/ 20 (15.0)	NE (9.3, NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 17 (11.8)	NE (7.8, NE)	0.685	0.69	(0.11, 4.30)
Race (Asian/White/Other): White					
Placebo	30/109 (27.5)	NE (11.3, NE)			
Alpelisib 300mg	45/117 (38.5)	24.7 (11.1, 30.6)	0.904	1.03	(0.64, 1.65)
Region (Europe/North America/Other): Asia					
Placebo	14/ 38 (36.8)	26.9 (9.2, NE)			
Alpelisib 300mg	12/ 32 (37.5)	16.7 (11.1, NE)	0.835	0.92	(0.41, 2.06)
Region (Europe/North America/Other): Europe					
Placebo	22/ 87 (25.3)	NE (12.0, NE)			
Alpelisib 300mg	27/ 86 (31.4)	28.7 (16.6, NE)	0.921	1.03	(0.58, 1.83)
Region (Europe/North America/Other): Latin America					
Placebo	3/ 17 (17.6)	NE (9.3, NE)			
Alpelisib 300mg	7/ 14 (50.0)	16.6 (2.6, NE)	0.050	3.76	(0.93, 15.30)
Region (Europe/North America/Other): North America					

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

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Placebo	8/ 24 (33.3)	12.9 (3.7, NE)			
Alpelisib 300mg	6/ 19 (31.6)	30.5 (5.6, NE)	0.249	0.50	(0.15, 1.67)
Region (Europe/North America/Other): Other					
Placebo	1/ 6 (16.7)	NE (1.9, NE)			
Alpelisib 300mg	8/ 18 (44.4)	8.1 (4.1, NE)	0.929	0.93	(0.10, 8.69)
Endocrine status (Primary resistant/Sensitive): Primary resistant					
Placebo	5/ 22 (22.7)	27.7 (3.5, 27.7)			
Alpelisib 300mg	9/ 23 (39.1)	8.1 (4.2, NE)	0.473	1.56	(0.45, 5.34)
Endocrine status (Primary resistant/Sensitive): Secondary resistant					
Placebo	38/127 (29.9)	25.6 (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	45/119 (37.8)	24.7 (11.1, 30.6)	0.618	1.12	(0.72, 1.73)
Endocrine status (Primary resistant/Sensitive): Sensitive					
Placebo	4/ 19 (21.1)	NE (11.3, NE)			
Alpelisib 300mg	5/ 20 (25.0)	NE (16.6, NE)	0.912	1.08	(0.29, 4.02)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line):					
First Line					
Placebo	27/ 89 (30.3)	27.7 (13.1, NE)			
Alpelisib 300mg	30/ 88 (34.1)	28.7 (16.6, NE)	0.829	0.95 (0.56, 1.60)	
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line):					
Second Line					
Placebo	21/ 82 (25.6)	NE (12.0, NE)			
Alpelisib 300mg	29/ 79 (36.7)	17.1 (11.1, NE)	0.673	1.13 (0.64, 2.00)	
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Adjuvant					
Placebo	27/ 84 (32.1)	26.9 (11.3, NE)			
Alpelisib 300mg	27/ 78 (34.6)	30.6 (16.6, NE)	0.352	0.78 (0.45, 1.34)	
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Neoadjuvant					
Placebo	5/ 22 (22.7)	NE (1.9, NE)			
Alpelisib 300mg	7/ 24 (29.2)	27.6 (11.1, NE)	0.643	0.75 (0.23, 2.39)	
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): No Prior Use					
Placebo	16/ 65 (24.6)	NE (13.1, NE)			
Alpelisib 300mg	26/ 67 (38.8)	16.6 (7.4, 26.3)	0.097	1.70 (0.89, 3.23)	

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
		Median Time (95% CI)	--	--	
	Events/N (%)	(months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Resistant					
Placebo	23/ 70 (32.9)	25.6 (7.5, NE)			
Alpelisib 300mg	25/ 68 (36.8)	26.3 (7.1, NE)	0.854	0.95	(0.53, 1.69)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Sensitive					
Placebo	4/ 19 (21.1)	NE (11.3, NE)			
Alpelisib 300mg	5/ 20 (25.0)	NE (16.6, NE)	0.912	1.08	(0.29, 4.02)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)					
Placebo	9/ 23 (39.1)	NE (3.3, NE)			
Alpelisib 300mg	7/ 24 (29.2)	30.5 (8.1, NE)	0.556	0.72	(0.24, 2.16)

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
	Events/N (%)				
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following metastatic treatment only)					
Placebo	11/ 45 (24.4)	NE (9.3, NE)			
Alpelisib 300mg	15/ 41 (36.6)	16.7 (5.5, NE)	0.577	1.26	(0.56, 2.83)
Prior Tamoxifen use (Yes/No): No					
Placebo	35/110 (31.8)	25.6 (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	41/109 (37.6)	16.7 (9.3, 34.3)	0.644	1.11	(0.70, 1.77)
Prior Tamoxifen use (Yes/No): Yes					
Placebo	13/ 62 (21.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	19/ 60 (31.7)	30.6 (24.7, NE)	0.967	0.99	(0.48, 2.02)
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Negative					
Placebo	16/ 38 (42.1)	9.3 (3.8, NE)			
Alpelisib 300mg	26/ 46 (56.5)	11.1 (5.5, 16.7)	0.775	0.91	(0.48, 1.75)
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Positive					
Placebo	31/132 (23.5)	NE (25.6, NE)			
Alpelisib 300mg	34/120 (28.3)	NE (24.7, NE)	0.979	0.99	(0.60, 1.63)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Both positive				
Placebo	31/132 (23.5)	NE (25.6, NE)		
Alpelisib 300mg	34/118 (28.8)	NE (24.7, NE)	0.953	1.01 (0.62, 1.67)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Positive Negative				
Placebo	16/ 38 (42.1)	9.3 (3.8, NE)		
Alpelisib 300mg	26/ 46 (56.5)	11.1 (5.5, 16.7)	0.775	0.91 (0.48, 1.75)
Number of metastatic sites (<3/>=3): < 3				
Placebo	30/113 (26.5)	27.7 (13.1, NE)		
Alpelisib 300mg	43/121 (35.5)	27.6 (16.6, NE)	0.832	1.05 (0.65, 1.69)
Number of metastatic sites (<3/>=3): >= 3				
Placebo	18/ 59 (30.5)	16.6 (5.7, NE)		
Alpelisib 300mg	17/ 48 (35.4)	16.7 (4.7, NE)	0.946	1.03 (0.53, 2.00)
Visceral disease (Yes/No): No				
Placebo	18/ 72 (25.0)	NE (25.6, NE)		
Alpelisib 300mg	32/ 76 (42.1)	24.7 (14.8, 34.3)	0.279	1.38 (0.77, 2.47)
Visceral disease (Yes/No): Yes				
Placebo	30/100 (30.0)	14.8 (9.2, NE)		

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Alpelisib 300mg	Events/N (%) 28/ 93 (30.1)	30.6 (11.2, NE)	0.371	0.78 (0.46, 1.33)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E542K				
Placebo	12/ 29 (41.4)	27.7 (2.4, NE)		
Alpelisib 300mg	8/ 20 (40.0)	26.3 (3.6, NE)	0.622	0.77 (0.28, 2.10)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E545X				
Placebo	15/ 43 (34.9)	12.0 (9.2, NE)		
Alpelisib 300mg	19/ 45 (42.2)	16.7 (9.3, 30.6)	0.983	0.99 (0.50, 1.98)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): H1047X				
Placebo	17/ 81 (21.0)	NE (16.6, NE)		
Alpelisib 300mg	29/ 92 (31.5)	34.3 (14.8, NE)	0.568	1.19 (0.65, 2.18)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 20				
Placebo	17/ 81 (21.0)	NE (16.6, NE)		
Alpelisib 300mg	29/ 92 (31.5)	34.3 (14.8, NE)	0.568	1.19 (0.65, 2.18)
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 9				
Placebo	28/ 77 (36.4)	12.9 (9.2, NE)		
Alpelisib 300mg	28/ 68 (41.2)	16.7 (9.3, 28.7)	0.790	0.93 (0.54, 1.60)

- (1) Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.**
- (2) Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases. Two sided p-value based on Log-rank test is reported.**
- (3) Hazard Ratio for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.**
- (4) based on Wald test from Cox regression model.**

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/eff/ger_t112_01i.sas@@/main/1 06AUG20:14:43

Final

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

Table 11.2-2i
Stratified log-rank test and Cox regression model for time to definitive deterioration (modified),
defined as a \geq 10 point decrease in QLQ-C30 (quality of life) score in subgroup i
(Full Analysis Set, PIK3CA mutant cohort)
Cognitive Functioning

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Absent	Events/N (%)			
Placebo	22/ 86 (25.6)	26.9 (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	28/ 85 (32.9)	33.1 (16.8, NE)	0.881	1.04 (0.59, 1.83)
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Present				
Placebo	26/ 86 (30.2)	22.1 (8.4, NE)		
Alpelisib 300mg	23/ 84 (27.4)	33.1 (27.6, NE)	0.168	0.66 (0.37, 1.19)
Presence of lung metastases (Yes/No): No				
Placebo	28/104 (26.9)	25.6 (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	42/112 (37.5)	27.6 (15.4, 41.4)	0.743	1.08 (0.67, 1.76)
Presence of lung metastases (Yes/No): Yes				
Placebo	20/ 68 (29.4)	24.9 (9.3, NE)		
Alpelisib 300mg	9/ 57 (15.8)	NE (33.1, NE)	0.073	0.49 (0.22, 1.09)
Presence of liver metastases (Yes/No): No				
Placebo	31/118 (26.3)	26.9 (22.1, NE)		

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Alpelisib 300mg	Events/N (%)	38.7 (27.7, NE)	0.523	0.85 (0.52, 1.39)	
Presence of liver metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	17/ 54 (31.5)	14.3 (3.7, NE)	0.687	0.87 (0.43, 1.75)	
Alpelisib 300mg	17/ 49 (34.7)	9.5 (5.6, NE)			
Bone lesions only (Yes/No): No					
Placebo	40/137 (29.2)	22.1 (12.9, NE)	0.256	0.77 (0.49, 1.21)	
Alpelisib 300mg	38/127 (29.9)	31.9 (26.3, NE)			
Bone lesions only (Yes/No): Yes					
Placebo	8/ 35 (22.9)	NE (22.1, NE)	0.649	1.22 (0.51, 2.97)	
Alpelisib 300mg	13/ 42 (31.0)	41.4 (15.4, NE)			
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): No prior use					
Placebo	44/161 (27.3)	25.6 (20.2, NE)	0.698	0.92 (0.61, 1.39)	
Alpelisib 300mg	49/160 (30.6)	33.1 (26.3, NE)			
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): Prior use					
Placebo	4/ 11 (36.4)	3.7 (1.9, NE)	0.015	0.00 (0.00,)	
Alpelisib 300mg	2/ 9 (22.2)	31.9 (5.6, 31.9)			

PTEN loss of expression (Yes/No): No

Alpelisib (Piqray®)

Seite 1503 von 2085

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	45/157 (28.7)	25.6 (20.2, NE)			
Alpelisib 300mg	49/163 (30.1)	33.1 (27.6, NE)	0.410	0.84 (0.55, 1.26)	
PTEN loss of expression (Yes/No): Yes					
Placebo	2/ 14 (14.3)	NE (2.9, NE)			
Alpelisib 300mg	2/ 6 (33.3)	NE (1.9, NE)	0.891	1.19 (0.10, 14.05)	
Age (<65 Years/>=65 Years): < 65 Years					
Placebo	25/ 89 (28.1)	26.9 (9.3, NE)			
Alpelisib 300mg	30/ 95 (31.6)	31.9 (16.8, NE)	0.604	0.86 (0.50, 1.48)	
Age (<65 Years/>=65 Years): >= 65 Years					
Placebo	23/ 83 (27.7)	24.9 (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	21/ 74 (28.4)	38.7 (22.1, NE)	0.686	0.89 (0.49, 1.63)	
Age (<75 Years/>=75 Years): < 75 Years					
Placebo	42/146 (28.8)	24.9 (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	46/149 (30.9)	33.1 (26.3, NE)	0.288	0.79 (0.52, 1.21)	
Age (<75 Years/>=75 Years): >= 75 Years					
Placebo	6/ 26 (23.1)	NE (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	5/ 20 (25.0)	NE (3.8, NE)	0.732	1.24 (0.36, 4.34)	

Race (Asian/White/Other): Asian

Alpelisib (Piqray®)

Seite 1504 von 2085

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	15/ 40 (37.5)	24.9 (7.4, NE)			
Alpelisib 300mg	12/ 34 (35.3)	33.1 (7.4, NE)	0.812	0.90 (0.41, 2.00)	
Race (Asian/White/Other): Black or African American					
Placebo	0/ 3 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 1 (0.0)	NE (NE , NE)			
Race (Asian/White/Other): Other					
Placebo	3/ 20 (15.0)	NE (5.5, NE)			
Alpelisib 300mg	4/ 17 (23.5)	38.7 (22.1, 38.7)	0.418	2.12 (0.33, 13.60)	
Race (Asian/White/Other): White					
Placebo	30/109 (27.5)	22.1 (11.3, NE)			
Alpelisib 300mg	35/117 (29.9)	31.9 (16.8, NE)	0.325	0.78 (0.47, 1.28)	
Region (Europe/North America/Other): Asia					
Placebo	15/ 38 (39.5)	22.1 (7.4, NE)			
Alpelisib 300mg	10/ 32 (31.3)	NE (7.5, NE)	0.467	0.73 (0.32, 1.70)	
Region (Europe/North America/Other): Europe					
Placebo	22/ 87 (25.3)	25.6 (11.3, NE)			
Alpelisib 300mg	26/ 86 (30.2)	33.1 (16.8, NE)	0.916	0.97 (0.54, 1.74)	

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

		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Region	(Europe/North America/Other): Latin America	America/Asia/Latin				
	Placebo	3/ 17 (17.6)	NE (9.3, NE)			
	Alpelisib 300mg	2/ 14 (14.3)	NE (NE , NE)	0.838	0.83	(0.13, 5.14)
Region	(Europe/North America/Other): North America	America/Asia/Latin				
	Placebo	7/ 24 (29.2)	NE (3.7, NE)			
	Alpelisib 300mg	7/ 19 (36.8)	27.7 (1.9, 31.9)	0.795	0.85	(0.26, 2.79)
Region	(Europe/North America/Other): Other	America/Asia/Latin				
	Placebo	1/ 6 (16.7)	NE (1.9, NE)			
	Alpelisib 300mg	6/ 18 (33.3)	27.6 (8.1, NE)	0.954	1.07	(0.11, 9.91)
ECOG performance status (0/1): 0						
	Placebo	29/113 (25.7)	NE (22.1, NE)			
	Alpelisib 300mg	38/112 (33.9)	33.1 (26.3, NE)	0.914	1.02	(0.62, 1.67)
ECOG performance status (0/1): 1						
	Placebo	19/ 58 (32.8)	14.3 (5.5, NE)			
	Alpelisib 300mg	13/ 56 (23.2)	NE (11.1, NE)	0.147	0.58	(0.28, 1.21)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Primary resistant			--	--	
Placebo	5/ 22 (22.7)	12.9 (3.5, NE)			
Alpelisib 300mg	8/ 23 (34.8)	31.9 (2.1, 31.9)	0.847	1.15	(0.32, 4.20)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Secondary resistant					
Placebo	36/127 (28.3)	26.9 (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	40/119 (33.6)	27.7 (16.8, 41.4)	0.871	0.96	(0.60, 1.52)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Sensitive					
Placebo	6/ 19 (31.6)	NE (14.3, NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.052	0.16	(0.02, 1.32)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): First Line					
Placebo	28/ 89 (31.5)	24.9 (14.3, NE)			
Alpelisib 300mg	30/ 88 (34.1)	33.1 (16.8, NE)	0.561	0.85	(0.50, 1.45)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): Second Line					
Placebo	20/ 82 (24.4)	NE (9.3, NE)			
Alpelisib 300mg	21/ 79 (26.6)	27.7 (22.1, NE)	0.757	0.90	(0.48, 1.68)

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

			Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Adjuvant					
Placebo	20/ 84 (23.8)	NE (14.3, NE)			
Alpelisib 300mg	25/ 78 (32.1)	38.7 (22.1, NE)	0.976	1.01	(0.56, 1.85)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Neoadjuvant					
Placebo	9/ 22 (40.9)	8.4 (1.9, 20.2)			
Alpelisib 300mg	8/ 24 (33.3)	33.1 (11.1, NE)	0.030	0.33	(0.12, 0.95)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): No Prior Use					
Placebo	19/ 65 (29.2)	24.9 (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	18/ 67 (26.9)	31.9 (26.3, NE)	0.903	0.95	(0.48, 1.90)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Resistant					
Placebo	22/ 70 (31.4)	24.9 (7.4, NE)			
Alpelisib 300mg	29/ 68 (42.6)	16.8 (9.5, 38.7)	0.889	1.04	(0.59, 1.85)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Sensitive				
Placebo	6/ 19 (31.6)	NE (14.3, NE)		
Alpelisib 300mg	1/ 20 (5.0)	NE (NE , NE)	0.052	0.16 (0.02, 1.32)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)				
Placebo	8/ 23 (34.8)	NE (3.7, NE)		
Alpelisib 300mg	7/ 24 (29.2)	27.7 (8.1, NE)	0.694	0.79 (0.25, 2.50)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following metastatic treatment only)				
Placebo	11/ 45 (24.4)	NE (9.3, NE)		
Alpelisib 300mg	10/ 41 (24.4)	31.9 (22.1, NE)	0.791	0.90 (0.37, 2.17)

Prior Tamoxifen use (Yes/No): No

Alpelisib (Piqray®)

Seite 1509 von 2085

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Placebo	36/110 (32.7)	24.9 (11.3, NE)		
Alpelisib 300mg	33/109 (30.3)	33.1 (15.4, NE)	0.585	0.88 (0.54, 1.42)
Prior Tamoxifen use (Yes/No): Yes				
Placebo	12/ 62 (19.4)	NE (12.9, NE)		
Alpelisib 300mg	18/ 60 (30.0)	33.1 (27.6, NE)	0.680	0.85 (0.40, 1.83)
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Negative				
Placebo	16/ 38 (42.1)	8.4 (3.8, NE)		
Alpelisib 300mg	17/ 46 (37.0)	26.3 (7.5, 38.7)	0.726	0.88 (0.42, 1.82)
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Positive				
Placebo	32/132 (24.2)	26.9 (20.2, NE)		
Alpelisib 300mg	34/120 (28.3)	41.4 (27.6, NE)	0.707	0.91 (0.55, 1.50)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Both positive				
Placebo	32/132 (24.2)	26.9 (20.2, NE)		
Alpelisib 300mg	34/118 (28.8)	41.4 (27.6, NE)	0.774	0.93 (0.56, 1.53)
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Positive Negative				
Placebo	16/ 38 (42.1)	8.4 (3.8, NE)		
Alpelisib 300mg	17/ 46 (37.0)	26.3 (7.5, 38.7)	0.726	0.88 (0.42, 1.82)

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
	Events/N (%)				
Number of metastatic sites (<3/>=3): < 3					
Placebo	34/113 (30.1)	24.9 (20.2, NE)			
Alpelisib 300mg	38/121 (31.4)	33.1 (26.3, NE)	0.251	0.76	(0.47, 1.22)
Number of metastatic sites (<3/>=3): >= 3					
Placebo	14/ 59 (23.7)	NE (7.4, NE)			
Alpelisib 300mg	13/ 48 (27.1)	NE (5.6, NE)	0.702	1.16	(0.54, 2.53)
Visceral disease (Yes/No): No					
Placebo	17/ 72 (23.6)	NE (22.1, NE)			
Alpelisib 300mg	26/ 76 (34.2)	31.9 (22.1, NE)	0.659	1.15	(0.62, 2.13)
Visceral disease (Yes/No): Yes					
Placebo	31/100 (31.0)	20.2 (7.4, NE)			
Alpelisib 300mg	25/ 93 (26.9)	38.7 (27.6, NE)	0.173	0.68	(0.40, 1.18)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E542K					
Placebo	5/ 29 (17.2)	NE (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	7/ 20 (35.0)	33.1 (5.1, NE)	0.429	1.63	(0.48, 5.51)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E545X					
Placebo	14/ 43 (32.6)	12.9 (9.3, NE)			
Alpelisib 300mg	14/ 45 (31.1)	NE (7.5, NE)	0.731	0.88	(0.42, 1.85)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): H1047X					
Placebo	25/ 81 (30.9)	25.6 (14.3, NE)			
Alpelisib 300mg	27/ 92 (29.3)	38.7 (27.7, NE)	0.328	0.76 (0.43, 1.32)	
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 20					
Placebo	25/ 81 (30.9)	25.6 (14.3, NE)			
Alpelisib 300mg	27/ 92 (29.3)	38.7 (27.7, NE)	0.328	0.76 (0.43, 1.32)	
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 9					
Placebo	20/ 77 (26.0)	NE (11.3, NE)			
Alpelisib 300mg	22/ 68 (32.4)	33.1 (11.1, NE)	0.806	1.08 (0.58, 2.00)	

(1) Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

(2) Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

(3) Hazard Ratio for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

(4) based on Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/eff/ger_t112_01i.sas@@/main/1 06AUG20:14:43

Final

Table 11.2-2i

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

**Stratified log-rank test and Cox regression model for time to definitive deterioration (modified),
defined as a ≥ 10 point decrease in QLQ-C30 (quality of life) score in subgroup i
(Full Analysis Set, PIK3CA mutant cohort)
Social Functioning**

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Absent					
Placebo	21/ 86 (24.4)	NE (22.1, NE)			
Alpelisib 300mg	30/ 85 (35.3)	27.7 (19.3, NE)	0.690	1.13	(0.64, 1.98)
Lung and/or Liver metastases (Present/Absent): Present					
Placebo	21/ 86 (24.4)	24.9 (19.6, NE)			
Alpelisib 300mg	28/ 84 (33.3)	30.4 (12.9, 44.2)	0.678	1.14	(0.64, 2.03)
Presence of lung metastases (Yes/No): No					
Placebo	23/104 (22.1)	NE (22.1, NE)			
Alpelisib 300mg	45/112 (40.2)	24.9 (16.7, 30.4)	0.131	1.48	(0.89, 2.46)
Presence of lung metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	19/ 68 (27.9)	22.1 (14.8, NE)			
Alpelisib 300mg	13/ 57 (22.8)	44.2 (17.1, 44.2)	0.312	0.69	(0.33, 1.43)
Presence of liver metastases (Yes/No): No					
Placebo	32/118 (27.1)	30.4 (22.1, NE)			
Alpelisib 300mg	38/120 (31.7)	30.4 (19.4, 44.2)	0.730	0.93	(0.58, 1.49)

Alpelisib (Piqray®)

Seite 1513 von 2085

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
	Events/N (%)				
Presence of liver metastases (Yes/No): Yes					
Placebo	10/ 54 (18.5)	19.9 (19.6, NE)			
Alpelisib 300mg	20/ 49 (40.8)	5.6 (2.0, NE)	0.071	2.03	(0.94, 4.41)
Bone lesions only (Yes/No): No					
Placebo	32/137 (23.4)	25.6 (19.6, NE)			
Alpelisib 300mg	41/127 (32.3)	44.2 (17.1, 44.2)	0.759	1.09	(0.68, 1.74)
Bone lesions only (Yes/No): Yes					
Placebo	10/ 35 (28.6)	NE (7.4, NE)			
Alpelisib 300mg	17/ 42 (40.5)	24.9 (15.4, NE)	0.637	1.21	(0.55, 2.67)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): No prior use					
Placebo	40/161 (24.8)	30.4 (22.1, NE)			
Alpelisib 300mg	55/160 (34.4)	30.4 (19.4, 44.2)	0.472	1.17	(0.77, 1.76)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use/No prior use): Prior use					
Placebo	2/ 11 (18.2)	NE (1.9, NE)			
Alpelisib 300mg	3/ 9 (33.3)	17.3 (1.7, NE)	0.455	0.41	(0.04, 4.56)
PTEN loss of expression (Yes/No): No					
Placebo	40/157 (25.5)	30.4 (19.9, NE)			

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Alpelisib 300mg	Events/N (%)	27.7 (19.3, 44.2)	0.551	1.14 (0.75, 1.72)	
PTEN loss of expression (Yes/No): Yes					
Placebo	2/ 14 (14.3)	NE (1.9, NE)			
Alpelisib 300mg	1/ 6 (16.7)	NE (1.9, NE)	0.928	0.89 (0.08, 10.50)	
Age (<65 Years/>=65 Years): < 65 Years					
Placebo	21/ 89 (23.6)	NE (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	30/ 95 (31.6)	30.4 (19.4, NE)	0.980	1.01 (0.57, 1.79)	
Age (<65 Years/>=65 Years): >= 65 Years					
Placebo	21/ 83 (25.3)	25.6 (19.6, NE)			
Alpelisib 300mg	28/ 74 (37.8)	30.4 (12.9, 44.2)	0.492	1.24 (0.69, 2.22)	
Age (<75 Years/>=75 Years): < 75 Years					
Placebo	35/146 (24.0)	25.6 (19.9, NE)			
Alpelisib 300mg	50/149 (33.6)	30.4 (19.4, 44.2)	0.757	1.08 (0.69, 1.68)	
Age (<75 Years/>=75 Years): >= 75 Years					
Placebo	7/ 26 (26.9)	30.4 (7.4, NE)			
Alpelisib 300mg	8/ 20 (40.0)	12.9 (3.8, NE)	0.179	2.06 (0.70, 6.07)	
Race (Asian/White/Other): Asian					
Placebo	13/ 40 (32.5)	22.1 (12.9, 30.4)			

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) --	Cox model (2) --	
	Events/N (%)		p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Alpelisib 300mg	12/ 34 (35.3)	19.4 (16.7, NE)	0.813	0.91	(0.40, 2.05)
Race (Asian/White/Other): Black or African American					
Placebo	0/ 3 (0.0)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	0/ 1 (0.0)	NE (NE , NE)			
Race (Asian/White/Other): Other					
Placebo	1/ 20 (5.0)	NE (9.3, NE)			
Alpelisib 300mg	6/ 17 (35.3)	30.4 (3.7, NE)	0.057	6.29	(0.74, 53.76)
Race (Asian/White/Other): White					
Placebo	28/109 (25.7)	NE (9.4, NE)			
Alpelisib 300mg	40/117 (34.2)	30.4 (19.3, 44.2)	0.919	1.03	(0.63, 1.69)
Region (Europe/North America/Other): Asia					
Placebo	13/ 38 (34.2)	22.1 (12.9, 30.4)			
Alpelisib 300mg	10/ 32 (31.3)	19.4 (16.7, NE)	0.462	0.73	(0.31, 1.72)
Region (Europe/North America/Other): Europe					
Placebo	18/ 87 (20.7)	NE (19.6, NE)			
Alpelisib 300mg	33/ 86 (38.4)	27.7 (14.3, 44.2)	0.148	1.56	(0.86, 2.82)

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

			Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Region	(Europe/North America/Other): Latin America	America/Asia/Latin					
	Placebo		2/ 17 (11.8)	NE (9.3, NE)			
	Alpelisib 300mg		3/ 14 (21.4)	NE (2.1, NE)	0.588	1.67	(0.26, 10.91)
Region	(Europe/North America/Other): North America	America/Asia/Latin					
	Placebo		7/ 24 (29.2)	9.4 (3.7, NE)			
	Alpelisib 300mg		6/ 19 (31.6)	19.4 (5.6, 44.2)	0.467	0.64	(0.20, 2.08)
Region	(Europe/North America/Other): Other	America/Asia/Latin					
	Placebo		2/ 6 (33.3)	7.4 (1.9, NE)			
	Alpelisib 300mg		6/ 18 (33.3)	NE (1.9, NE)	0.964	1.08	(0.20, 6.01)
ECOG performance status (0/1): 0							
	Placebo		25/113 (22.1)	30.4 (22.1, NE)			
	Alpelisib 300mg		43/112 (38.4)	30.4 (19.3, 44.2)	0.131	1.47	(0.89, 2.42)
ECOG performance status (0/1): 1							
	Placebo		17/ 58 (29.3)	14.8 (7.4, NE)			
	Alpelisib 300mg		15/ 56 (26.8)	27.7 (17.1, NE)	0.188	0.61	(0.29, 1.29)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
			p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Primary resistant			--	--	
Placebo	6/ 22 (27.3)	7.4 (1.9, NE)			
Alpelisib 300mg	12/ 23 (52.2)	17.3 (1.9, 19.4)	0.443	1.51	(0.54, 4.26)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Secondary resistant					
Placebo	33/127 (26.0)	24.9 (19.6, NE)			
Alpelisib 300mg	39/119 (32.8)	30.4 (16.7, 44.2)	0.844	1.05	(0.66, 1.69)
Endocrine status (Primary resistant/Secondary resistant/Sensitive): Sensitive					
Placebo	2/ 19 (10.5)	NE (NE , NE)			
Alpelisib 300mg	5/ 20 (25.0)	44.2 (22.1, NE)	0.642	1.50	(0.27, 8.28)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): First Line					
Placebo	20/ 89 (22.5)	NE (24.9, NE)			
Alpelisib 300mg	30/ 88 (34.1)	44.2 (22.1, NE)	0.376	1.31	(0.74, 2.33)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line/Second line): Second Line					
Placebo	22/ 82 (26.8)	22.1 (9.4, NE)			
Alpelisib 300mg	27/ 79 (34.2)	19.4 (16.7, 44.2)	0.993	1.00	(0.56, 1.79)

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

			Stratified Log-rank test (2)	Cox model (2)	
		Median Time (95% CI)	--	--	
	Events/N (%)	(months) (1)	p-value	Hazard ratio (3)	95% CI
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Adjuvant					
Placebo	22/ 84 (26.2)	25.6 (19.6, NE)			
Alpelisib 300mg	21/ 78 (26.9)	44.2 (30.4, NE)	0.385	0.77	(0.41, 1.43)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): Neoadjuvant					
Placebo	5/ 22 (22.7)	NE (2.0, NE)			
Alpelisib 300mg	11/ 24 (45.8)	24.9 (1.9, NE)	0.708	1.24	(0.42, 3.67)
Prior chemotherapy use (Adjuvant/Neoadjuvant/No Prior Use): No Prior Use					
Placebo	15/ 65 (23.1)	30.4 (22.1, NE)			
Alpelisib 300mg	26/ 67 (38.8)	17.1 (12.9, 19.4)	0.014	2.35	(1.16, 4.76)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Resistant					
Placebo	18/ 70 (25.7)	25.6 (12.9, NE)			
Alpelisib 300mg	25/ 68 (36.8)	30.4 (5.6, NE)	0.466	1.28	(0.69, 2.37)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): First Line Endocrine Sensitive				
Placebo	2/ 19 (10.5)	NE (NE , NE)		
Alpelisib 300mg	5/ 20 (25.0)	44.2 (22.1, NE)	0.642	1.50 (0.27, 8.28)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)				
Placebo	8/ 23 (34.8)	30.4 (1.9, 30.4)		
Alpelisib 300mg	7/ 24 (29.2)	44.2 (2.0, 44.2)	0.947	1.06 (0.34, 3.33)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive/1L: endocrine resistant/2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx/2L: PD post metastatic Tx only): Second Line (progression following metastatic treatment only)				
Placebo	14/ 45 (31.1)	19.6 (9.3, NE)		
Alpelisib 300mg	15/ 41 (36.6)	17.3 (14.3, NE)	0.557	1.27 (0.57, 2.85)

Prior Tamoxifen use (Yes/No): No

Alpelisib (Piqray®)

Seite 1520 von 2085

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
Placebo	32/110 (29.1)	24.9 (19.6, NE)			
Alpelisib 300mg	40/109 (36.7)	19.4 (15.4, 44.2)	0.484	1.20 (0.74, 1.92)	
Prior Tamoxifen use (Yes/No): Yes					
Placebo	10/ 62 (16.1)	NE (30.4, NE)			
Alpelisib 300mg	18/ 60 (30.0)	44.2 (22.1, 44.2)	0.626	1.21 (0.55, 2.67)	
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Negative					
Placebo	14/ 38 (36.8)	24.9 (6.0, NE)			
Alpelisib 300mg	18/ 46 (39.1)	24.9 (12.9, NE)	0.975	1.03 (0.49, 2.17)	
Progesterone receptor status (Positive/Negative): Positive					
Placebo	28/132 (21.2)	NE (22.1, NE)			
Alpelisib 300mg	38/120 (31.7)	30.4 (19.4, 44.2)	0.554	1.17 (0.71, 1.92)	
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Both positive					
Placebo	28/132 (21.2)	NE (22.1, NE)			
Alpelisib 300mg	38/118 (32.2)	30.4 (19.4, 44.2)	0.499	1.19 (0.72, 1.96)	
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive/Positive negative): Positive Negative					
Placebo	14/ 38 (36.8)	24.9 (6.0, NE)			
Alpelisib 300mg	18/ 46 (39.1)	24.9 (12.9, NE)	0.975	1.03 (0.49, 2.17)	

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

		Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
	Events/N (%)				
Number of metastatic sites (<3/>=3): < 3					
Placebo	27/113 (23.9)	NE (24.9, NE)			
Alpelisib 300mg	41/121 (33.9)	30.4 (19.4, NE)	0.643	1.13	(0.69, 1.85)
Number of metastatic sites (<3/>=3): >= 3					
Placebo	15/ 59 (25.4)	22.1 (9.2, NE)			
Alpelisib 300mg	17/ 48 (35.4)	17.1 (4.7, 44.2)	0.561	1.25	(0.62, 2.54)
Visceral disease (Yes/No): No					
Placebo	18/ 72 (25.0)	NE (22.1, NE)			
Alpelisib 300mg	28/ 76 (36.8)	27.7 (19.3, NE)	0.666	1.15	(0.63, 2.09)
Visceral disease (Yes/No): Yes					
Placebo	24/100 (24.0)	24.9 (19.6, NE)			
Alpelisib 300mg	30/ 93 (32.3)	30.4 (12.9, 44.2)	0.711	1.12	(0.64, 1.94)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E542K					
Placebo	7/ 29 (24.1)	NE (3.8, NE)			
Alpelisib 300mg	5/ 20 (25.0)	30.4 (5.6, NE)	0.464	0.61	(0.16, 2.39)
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): E545X					
Placebo	13/ 43 (30.2)	19.9 (9.3, NE)			
Alpelisib 300mg	20/ 45 (44.4)	19.4 (5.6, NE)	0.470	1.29	(0.63, 2.62)

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

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) (1)	Stratified Log-rank test (2) -- p-value	Cox model (2) -- Hazard ratio (3) 95% CI	
PIK3CA Mutation (E542K/E545X/H1047X): H1047X					
Placebo	18/ 81 (22.2)	NE (22.1, NE)			
Alpelisib 300mg	29/ 92 (31.5)	44.2 (17.3, NE)	0.528	1.22 (0.67, 2.23)	
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 20					
Placebo	18/ 81 (22.2)	NE (22.1, NE)			
Alpelisib 300mg	29/ 92 (31.5)	44.2 (17.3, NE)	0.528	1.22 (0.67, 2.23)	
PIK3CA Mutation by location (Exon 9/Exon 20): Exon 9					
Placebo	20/ 77 (26.0)	30.4 (9.4, NE)			
Alpelisib 300mg	26/ 68 (38.2)	24.9 (14.3, NE)	0.535	1.20 (0.66, 2.19)	

(1) Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

(2) Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

(3) Hazard Ratio for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

(4) based on Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/eff/ger_t112_01i.sas@@/main/1 06AUG20:14:43

Final

4.7.8.7 Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – 3. Datenschnitt**4.7.8.7.1 Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse: 3. Datenschnitt**

Table 11.4-1i
Time to first any grade adverse event by treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

					Log-rank test [a]	Cox model [a]		
					--	--		
					Median (95% months) [b]	Time CI	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
					Events/N (%)	p-value		
Lung and/or Liver metastases (Present)	Placebo qd + Fulv				77/ 85 (90.6)	0.5 (0.3, 0.7)		
	Alpelisib 300mg qd + Fulv				83/ 84 (98.8)	0.2 (0.1, 0.3)	<0.001	2.88 (2.03, 4.10)
Lung and/or Liver metastases (Absent)	Placebo qd + Fulv				78/ 86 (90.7)	0.5 (0.3, 0.5)		
	Alpelisib 300mg qd + Fulv				85/ 85 (100)	0.3 (0.1, 0.3)	<0.001	2.29 (1.64, 3.20)
Presence of lung metastases (Yes)	Placebo qd + Fulv				62/ 68 (91.2)	0.5 (0.4, 0.7)		
	Alpelisib 300mg qd + Fulv				57/ 57 (100)	0.1 (0.1, 0.3)	<0.001	3.40 (2.23, 5.18)
Presence of lung metastases (No)	Placebo qd + Fulv				93/103 (90.3)	0.5 (0.3, 0.5)		
	Alpelisib 300mg qd + Fulv				111/112 (99.1)	0.3 (0.2, 0.3)	<0.001	2.25 (1.66, 3.05)

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

			Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a] -- p-value	Hazard ratio [c]	Cox model [a] -- 95% CI [d]
Presence of liver metastases (Yes)	Placebo qd + Fulv	48/ 53 (90.6)	0.5 (0.3, 0.9)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	48/ 49 (98.0)	0.2 (0.1, 0.3)		<0.001	2.79	(1.75, 4.46)
Presence of liver metastases (No)	Placebo qd + Fulv	107/118 (90.7)	0.5 (0.3, 0.5)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	120/120 (100)	0.2 (0.2, 0.3)		<0.001	2.43	(1.82, 3.23)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use)	Placebo qd + Fulv	11/ 11 (100)	0.1 (0.0, 0.5)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 9 (100)	0.1 (0.0, 0.2)		0.449	1.52	(0.54, 4.26)
Prior CDK4/6 inhibitor (No prior use)	Placebo qd + Fulv	144/160 (90.0)	0.5 (0.4, 0.5)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	159/160 (99.4)	0.2 (0.2, 0.3)		<0.001	2.63	(2.05, 3.38)
PTEN loss of expression (Yes)	Placebo qd + Fulv	11/ 14 (78.6)	1.0 (0.1, 2.8)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 6 (100)	0.3 (0.1, 0.5)		0.079	3.41	(0.83, 14.01)
PTEN loss of expression (No)	Placebo qd + Fulv	143/156 (91.7)	0.5 (0.4, 0.5)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	162/163 (99.4)	0.2 (0.1, 0.3)		<0.001	2.51	(1.95, 3.21)
Age (<65 Years)	Placebo qd + Fulv	78/ 88 (88.6)	0.5 (0.3, 0.5)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	95/ 95 (100)	0.2 (0.1, 0.3)		<0.001	2.52	(1.81, 3.50)
Age (>=65 Years)	Placebo qd + Fulv	77/ 83 (92.8)	0.5 (0.3, 0.6)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	73/ 74 (98.6)	0.2 (0.1, 0.3)		<0.001	2.81	(1.93, 4.10)

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

		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age (<75 Years)	Placebo qd + Fulv	131/145 (90.3)	0.5 (0.4, 0.5)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	148/149 (99.3)	0.2 (0.1, 0.3)		<0.001	2.55	(1.96, 3.30)
Age (>=75 Years)	Placebo qd + Fulv	24/ 26 (92.3)	0.5 (0.2, 1.0)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	20/ 20 (100)	0.3 (0.1, 0.3)		0.002	3.04	(1.44, 6.39)
Race (Asian)	Placebo qd + Fulv	35/ 40 (87.5)	0.5 (0.3, 0.9)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	34/ 34 (100)	0.2 (0.1, 0.3)		<0.001	3.22	(1.84, 5.61)
Race (White)	Placebo qd + Fulv	99/108 (91.7)	0.5 (0.4, 0.5)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	116/117 (99.1)	0.3 (0.2, 0.3)		<0.001	2.44	(1.81, 3.28)
Race (Other)	Placebo qd + Fulv	18/ 20 (90.0)	0.4 (0.0, 0.9)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	17/ 17 (100)	0.1 (0.0, 0.3)		0.011	2.84	(1.23, 6.56)
Region(Europe)	Placebo qd + Fulv	77/ 86 (89.5)	0.5 (0.3, 0.5)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	86/ 86 (100)	0.3 (0.1, 0.3)		<0.001	2.38	(1.69, 3.34)
Region(North America)	Placebo qd + Fulv	24/ 24 (100)	0.3 (0.0, 0.5)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	18/ 19 (94.7)	0.1 (0.0, 0.3)		0.520	1.21	(0.63, 2.34)
Region(Asia)	Placebo qd + Fulv	33/ 38 (86.8)	0.5 (0.3, 1.0)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	32/ 32 (100)	0.2 (0.1, 0.3)		<0.001	3.31	(1.85, 5.93)
Region(Latin America)	Placebo qd + Fulv	15/ 17 (88.2)	1.4 (0.3, 7.3)				

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

				Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				--	--		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
				Median (95% months) [b]	Time CI		
				Events/N (%)			
Region(Other)	Alpelisib 300mg qd + Fulv		14/ 14 (100)	0.3 (0.1, 0.4)	0.003	4.80	(1.59, 14.45)
	Placebo qd + Fulv		6/ 6 (100)	0.6 (0.0, 3.7)			
ECOG performance status (0)	Alpelisib 300mg qd + Fulv		18/ 18 (100)	0.1 (0.1, 0.3)	0.049	4.26	(0.89, 20.37)
	Placebo qd + Fulv		100/113 (88.5)	0.5 (0.4, 0.8)			
ECOG performance status (1)	Alpelisib 300mg qd + Fulv		111/112 (99.1)	0.2 (0.2, 0.3)	<0.001	2.64	(1.96, 3.57)
	Placebo qd + Fulv		54/ 57 (94.7)	0.5 (0.2, 0.5)			
Endocrine status (Primary resistant)	Alpelisib 300mg qd + Fulv		21/ 22 (95.5)	0.1 (0.1, 0.3)	<0.001	2.51	(1.61, 3.90)
	Placebo qd + Fulv		21/ 22 (95.5)	0.3 (0.1, 0.5)			
Endocrine status (Secondary resistant)	Alpelisib 300mg qd + Fulv		23/ 23 (100)	0.2 (0.1, 0.3)	0.105	1.71	(0.86, 3.41)
	Placebo qd + Fulv		117/127 (92.1)	0.5 (0.4, 0.6)			
Endocrine status (Sensitive)	Alpelisib 300mg qd + Fulv		119/119 (100)	0.2 (0.1, 0.3)	<0.001	2.79	(2.10, 3.72)
	Placebo qd + Fulv		16/ 19 (84.2)	0.4 (0.1, 1.0)			
Line of adv. anti-cancer treatment (First line)	Alpelisib 300mg qd + Fulv		20/ 20 (100)	0.3 (0.1, 0.3)	0.081	1.86	(0.92, 3.76)
	Placebo qd + Fulv		82/ 89 (92.1)	0.5 (0.4, 0.9)			

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

					Log-rank test [a]	Cox model [a]		
					--	--		
					Median (95% (months) [b]	Time CI	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
					Events/N (%)	p-value		
Line of adv. anti-cancer treatment (Second line)		Alpelisib 300mg qd + Fulv		88/ 88 (100)	0.3 (0.2, 0.3)	<0.001	2.52	(1.80, 3.53)
		Placebo qd + Fulv		72/ 81 (88.9)	0.4 (0.3, 0.5)			
Prior chemotherapy use (Adjuvant)		Alpelisib 300mg qd + Fulv		78/ 79 (98.7)	0.2 (0.1, 0.3)	<0.001	2.71	(1.89, 3.89)
		Placebo qd + Fulv		75/ 83 (90.4)	0.5 (0.3, 1.0)			
Prior chemotherapy use (Neoadjuvant)		Alpelisib 300mg qd + Fulv		77/ 78 (98.7)	0.2 (0.1, 0.3)	<0.001	2.92	(2.02, 4.21)
		Placebo qd + Fulv		20/ 22 (90.9)	0.5 (0.2, 0.7)			
Prior chemotherapy use (No Prior Use)		Alpelisib 300mg qd + Fulv		24/ 24 (100)	0.2 (0.1, 0.3)	0.043	1.96	(1.03, 3.72)
		Placebo qd + Fulv		59/ 65 (90.8)	0.5 (0.3, 0.6)			
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive)		Alpelisib 300mg qd + Fulv		67/ 67 (100)	0.2 (0.1, 0.3)	<0.001	2.50	(1.67, 3.75)
		Placebo qd + Fulv		16/ 19 (84.2)	0.4 (0.1, 1.0)			
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine resistant)		Alpelisib 300mg qd + Fulv		20/ 20 (100)	0.3 (0.1, 0.3)	0.081	1.86	(0.92, 3.76)
		Placebo qd + Fulv		66/ 70 (94.3)	0.5 (0.5, 0.9)			

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

					Log-rank test [a]	Cox model [a]		
					--	--		
					Median (95% (months) [b]	Time CI	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
					Events/N (%)	p-value		
Endocr. Status & Line of Therapy (2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	68/ 68 (100)	0.2 (0.1, 0.3)	<0.001	2.60	(1.77, 3.81)		
	Placebo qd + Fulv	19/ 23 (82.6)	0.4 (0.3, 1.0)					
Endocr. Status & Line of Therapy (2L: PD post metastatic Tx only)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	24/ 24 (100)	0.2 (0.1, 0.3)	<0.001	3.78	(1.77, 8.09)		
	Placebo qd + Fulv	42/ 45 (93.3)	0.4 (0.1, 0.5)					
Prior Tamoxifen use (Yes)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	41/ 41 (100)	0.1 (0.1, 0.2)	<0.001	2.59	(1.57, 4.28)		
	Placebo qd + Fulv	52/ 61 (85.2)	0.5 (0.3, 0.8)					
Prior Tamoxifen use (No)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	60/ 60 (100)	0.2 (0.1, 0.3)	<0.001	2.65	(1.75, 4.00)		
	Placebo qd + Fulv	103/110 (93.6)	0.5 (0.3, 0.5)					
Progesterone receptor status (Positive)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	108/109 (99.1)	0.2 (0.1, 0.3)	<0.001	2.37	(1.76, 3.21)		
	Placebo qd + Fulv	121/131 (92.4)	0.5 (0.4, 0.5)					
Progesterone receptor status (Negative)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	119/120 (99.2)	0.2 (0.1, 0.3)	<0.001	2.41	(1.83, 3.17)		
	Placebo qd + Fulv	32/ 38 (84.2)	0.4 (0.2, 2.5)					
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	46/ 46 (100)	0.2 (0.1, 0.3)	<0.001	2.92	(1.70, 5.04)		

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

		Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a] -- p-value	Hazard ratio [c]	Cox model [a] -- 95% CI [d]
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive)	Placebo qd + Fulv	121/131 (92.4)	0.5 (0.4, 0.5)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	117/118 (99.2)	0.2 (0.1, 0.3)		<0.001	2.42	(1.83, 3.20)
Estr. & Porgest. receptor status (Positive negative)	Placebo qd + Fulv	32/ 38 (84.2)	0.4 (0.2, 2.5)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	46/ 46 (100)	0.2 (0.1, 0.3)		<0.001	2.92	(1.70, 5.04)
Number of metastatic sites (<3)	Placebo qd + Fulv	101/112 (90.2)	0.5 (0.3, 0.5)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	120/121 (99.2)	0.3 (0.2, 0.3)		<0.001	2.41	(1.79, 3.23)
Number of metastatic sites (>=3)	Placebo qd + Fulv	54/ 59 (91.5)	0.5 (0.3, 0.5)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	48/ 48 (100)	0.1 (0.1, 0.2)		<0.001	3.62	(2.27, 5.78)
Visceral disease (Yes)	Placebo qd + Fulv	89/ 99 (89.9)	0.5 (0.4, 0.7)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	92/ 93 (98.9)	0.2 (0.1, 0.3)		<0.001	2.93	(2.11, 4.08)
Visceral disease (No)	Placebo qd + Fulv	66/ 72 (91.7)	0.4 (0.3, 0.5)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	76/ 76 (100)	0.3 (0.2, 0.3)		<0.001	2.07	(1.45, 2.96)
PIK3CA Mutation (E542K)	Placebo qd + Fulv	26/ 29 (89.7)	0.4 (0.2, 0.8)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	20/ 20 (100)	0.3 (0.1, 0.3)		0.061	1.88	(0.97, 3.62)
PIK3CA Mutation (E545X)	Placebo qd + Fulv	38/ 43 (88.4)	1.0 (0.4, 3.4)				

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

				Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				--	--		
				Median (95% (months) [b]	Time CI	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Events/N (%)				p-value			
PIK3CA Mutation (H1047X)	Alpelisib 300mg qd + Fulv		45/ 45 (100)	0.3 (0.2, 0.3)	<0.001	3.78	(2.21, 6.46)
	Placebo qd + Fulv		74/ 80 (92.5)	0.5 (0.3, 0.5)			
PIK4CA Mutation by location (Exon 9)	Alpelisib 300mg qd + Fulv		91/ 92 (98.9)	0.2 (0.1, 0.3)	<0.001	2.40	(1.72, 3.35)
	Placebo qd + Fulv		69/ 77 (89.6)	0.5 (0.3, 1.0)			
PIK4CA Mutation by location (Exon 20)	Alpelisib 300mg qd + Fulv		68/ 68 (100)	0.3 (0.2, 0.3)	<0.001	2.50	(1.71, 3.65)
	Placebo qd + Fulv		74/ 80 (92.5)	0.5 (0.3, 0.5)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv		91/ 92 (98.9)	0.2 (0.1, 0.3)	<0.001	2.40	(1.72, 3.35)

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_01i.sas@@/main/1 05AUG20:04:25

Final

4.7.8.7.2 Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4): 3. Datenschnitt

Table 11.4-2i
Time to first grade 3/4 adverse event by treatment in subgroup i
(Safety Set, PIK3CA mutant cohort)

						Log-rank test [a]		Cox model [a]
					Median	Time	--	--
				Events/N (%)	(95% months) [b]	CI	p-value	Hazard ratio [c]
								95% CI [d]
Lung and/or Liver metastases (Present)	Placebo qd + Fulv			31/ 85 (36.5)	NE (9.7, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv			70/ 84 (83.3)	1.0 (0.5, 1.6)	<0.001	3.75	(2.44, 5.74)
Lung and/or Liver metastases (Absent)	Placebo qd + Fulv			28/ 86 (32.6)	NE (18.6, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv			69/ 85 (81.2)	0.8 (0.5, 1.4)	<0.001	4.23	(2.71, 6.59)
Presence of lung metastases (Yes)	Placebo qd + Fulv			26/ 68 (38.2)	21.6 (9.7, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv			47/ 57 (82.5)	1.0 (0.4, 2.8)	<0.001	3.92	(2.36, 6.52)
Presence of lung metastases (No)	Placebo qd + Fulv			33/103 (32.0)	NE (9.4, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv			92/112 (82.1)	0.9 (0.6, 1.1)	<0.001	4.21	(2.82, 6.30)
Presence of liver metastases (Yes)	Placebo qd + Fulv			18/ 53 (34.0)	NE (9.7, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv			42/ 49 (85.7)	1.0 (0.5, 2.5)	<0.001	3.89	(2.22, 6.80)

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

		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of liver metastases (No)	Placebo qd + Fulv	41/118 (34.7)	NE (18.6, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	97/120 (80.8)	0.9 (0.5, 1.4)		<0.001	3.85	(2.66, 5.57)
Bone lesions only (Yes)	Placebo qd + Fulv	13/ 35 (37.1)	NE (4.0, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	34/ 42 (81.0)	0.8 (0.4, 1.3)		<0.001	3.80	(1.99, 7.25)
Bone lesions only (No)	Placebo qd + Fulv	46/136 (33.8)	24.8 (12.8, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	105/127 (82.7)	1.0 (0.5, 1.4)		<0.001	3.99	(2.80, 5.67)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use)	Placebo qd + Fulv	5/ 11 (45.5)	4.0 (0.9, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 9 (77.8)	0.4 (0.3, 7.0)		0.123	2.45	(0.76, 7.94)
Prior CDK4/6 inhibitor (No prior use)	Placebo qd + Fulv	54/160 (33.8)	NE (18.6, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	132/160 (82.5)	1.0 (0.7, 1.3)		<0.001	4.11	(2.99, 5.66)
PTEN loss of expression (Yes)	Placebo qd + Fulv	4/ 14 (28.6)	NE (1.0, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 6 (83.3)	0.5 (0.3, NE)		0.045	4.40	(0.93, 20.87)
PTEN loss of expression (No)	Placebo qd + Fulv	54/156 (34.6)	NE (18.6, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	134/163 (82.2)	1.0 (0.6, 1.3)		<0.001	3.96	(2.88, 5.45)
Age (<65 Years)	Placebo qd + Fulv	27/ 88 (30.7)	NE (18.6, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	74/ 95 (77.9)	1.0 (0.5, 2.3)		<0.001	3.83	(2.46, 5.97)

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

		Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age (>=65 Years)	Placebo qd + Fulv	32/ 83 (38.6)	24.8 (8.2, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	65/ 74 (87.8)	0.8 (0.5, 1.0)		<0.001	4.36	(2.81, 6.77)
Age (<75 Years)	Placebo qd + Fulv	53/145 (36.6)	24.8 (11.7, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	121/149 (81.2)	1.0 (0.5, 1.4)		<0.001	3.48	(2.52, 4.82)
Age (>=75 Years)	Placebo qd + Fulv	6/ 26 (23.1)	NE (6.4, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	18/ 20 (90.0)	0.9 (0.5, 1.1)		<0.001	11.45	(3.79, 34.63)
Race (Asian)	Placebo qd + Fulv	10/ 40 (25.0)	NE (21.6, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	28/ 34 (82.4)	0.4 (0.4, 1.0)		<0.001	7.15	(3.23, 15.84)
Race (White)	Placebo qd + Fulv	37/108 (34.3)	NE (9.4, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	96/117 (82.1)	1.0 (0.6, 2.1)		<0.001	3.69	(2.52, 5.43)
Race (Other)	Placebo qd + Fulv	10/ 20 (50.0)	11.7 (1.9, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/ 17 (82.4)	1.0 (0.3, 2.6)		0.014	2.92	(1.21, 7.04)
Region(Europe)	Placebo qd + Fulv	32/ 86 (37.2)	18.6 (6.4, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	71/ 86 (82.6)	1.0 (0.7, 2.1)		<0.001	3.58	(2.34, 5.48)
Region(North America)	Placebo qd + Fulv	10/ 24 (41.7)	24.8 (1.5, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/ 19 (78.9)	1.4 (0.4, 7.4)		0.065	2.23	(0.93, 5.35)
Region(Asia)	Placebo qd + Fulv	9/ 38 (23.7)	NE (21.6, NE)				

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

					Log-rank test [a]	Cox model [a]		
					--	--		
					Median (95% (months) [b]	Time CI	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
					Events/N (%)	p-value		
Region(Latin America)	Alpelisib 300mg qd + Fulv			26/ 32 (81.3)	0.4 (0.4, 1.0)	<0.001	7.49	(3.22, 17.39)
	Placebo qd + Fulv			6/ 17 (35.3)	NE (2.8, NE)			
Region(Other)	Alpelisib 300mg qd + Fulv			10/ 14 (71.4)	0.7 (0.3, NE)	0.007	4.86	(1.42, 16.58)
	Placebo qd + Fulv			2/ 6 (33.3)	12.8 (3.2, 12.8)			
ECOG performance status (0)	Alpelisib 300mg qd + Fulv			17/ 18 (94.4)	0.9 (0.4, 4.6)	0.006	10.40	(1.33, 81.20)
	Placebo qd + Fulv			34/113 (30.1)	NE (18.6, NE)			
ECOG performance status (1)	Alpelisib 300mg qd + Fulv			89/112 (79.5)	1.0 (0.6, 1.6)	<0.001	4.36	(2.92, 6.49)
	Placebo qd + Fulv			24/ 57 (42.1)	NE (4.0, NE)			
Endocrine status (Primary resistant)	Alpelisib 300mg qd + Fulv			49/ 56 (87.5)	0.9 (0.5, 1.1)	<0.001	3.54	(2.13, 5.87)
	Placebo qd + Fulv			11/ 22 (50.0)	6.4 (1.4, 24.8)			
Endocrine status (Secondary resistant)	Alpelisib 300mg qd + Fulv			17/ 23 (73.9)	1.0 (0.4, 7.2)	0.321	1.51	(0.66, 3.46)
	Placebo qd + Fulv			40/127 (31.5)	NE (12.8, NE)			
Endocrine status (Sensitive)	Alpelisib 300mg qd + Fulv			100/119 (84.0)	0.9 (0.5, 1.1)	<0.001	4.74	(3.27, 6.87)
	Placebo qd + Fulv			7/ 19 (36.8)	NE (1.5, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv			16/ 20 (80.0)	0.5 (0.3, 5.6)	0.002	4.43	(1.65, 11.88)

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

		Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Line of adv. anti-cancer treatment (First line)	Placebo qd + Fulv	33/ 89 (37.1)	NE (6.7, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	71/ 88 (80.7)	1.0 (0.6, 1.4)		<0.001	3.48	(2.30, 5.29)
Line of adv. anti-cancer treatment (Second line)	Placebo qd + Fulv	25/ 81 (30.9)	NE (11.7, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	67/ 79 (84.8)	0.7 (0.5, 1.4)		<0.001	5.23	(3.24, 8.43)
Prior chemotherapy use (Adjuvant)	Placebo qd + Fulv	30/ 83 (36.1)	24.8 (9.7, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	58/ 78 (74.4)	1.0 (0.9, 4.6)		<0.001	2.92	(1.86, 4.58)
Prior chemotherapy use (Neoadjuvant)	Placebo qd + Fulv	7/ 22 (31.8)	NE (1.5, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	22/ 24 (91.7)	0.6 (0.4, 2.4)		0.003	3.45	(1.46, 8.16)
Prior chemotherapy use (No Prior Use)	Placebo qd + Fulv	22/ 65 (33.8)	NE (9.4, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	59/ 67 (88.1)	0.5 (0.4, 1.1)		<0.001	5.71	(3.44, 9.48)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive)	Placebo qd + Fulv	7/ 19 (36.8)	NE (1.5, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/ 20 (80.0)	0.5 (0.3, 5.6)		0.002	4.43	(1.65, 11.88)

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

					Log-rank test [a]		Cox model [a]
				Median (95% (months) [b]	Time CI	--	--
		Events/N (%)				p-value	Hazard ratio [c]
							95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine resistant)	Placebo qd + Fulv	26/ 70 (37.1)		24.8 (6.4, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	55/ 68 (80.9)		1.0 (0.7, 2.1)	<0.001	3.46	(2.16, 5.55)
Endocr. Status & Line of Therapy (2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx)	Placebo qd + Fulv	7/ 23 (30.4)		NE (4.9, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	20/ 24 (83.3)		1.6 (0.5, 7.2)	0.003	3.53	(1.47, 8.48)
Endocr. Status & Line of Therapy (2L: PD post metastatic Tx only)	Placebo qd + Fulv	14/ 45 (31.1)		21.6 (9.7, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	36/ 41 (87.8)		0.4 (0.3, 0.7)	<0.001	8.22	(4.09, 16.53)
Prior Tamoxifen use (Yes)	Placebo qd + Fulv	17/ 61 (27.9)		NE (6.4, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	50/ 60 (83.3)		1.4 (0.9, 4.6)	<0.001	4.27	(2.42, 7.53)
Prior Tamoxifen use (No)	Placebo qd + Fulv	42/110 (38.2)		24.8 (11.7, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	89/109 (81.7)		0.7 (0.5, 1.0)	<0.001	3.97	(2.74, 5.77)
Progesterone receptor status (Positive)	Placebo qd + Fulv	48/131 (36.6)		24.8 (11.7, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	97/120 (80.8)		0.9 (0.5, 1.1)	<0.001	3.68	(2.59, 5.23)
Progesterone receptor status (Negative)	Placebo qd + Fulv	11/ 38 (28.9)		NE (8.2, NE)			

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

				Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a] p-value	Hazard ratio [c]	Cox model [a] 95% CI [d]
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	+	40/ 46 (87.0)	0.9 (0.4, 2.5)		<0.001	4.62	(2.34, 9.11)	
	Placebo qd + Fulv		48/131 (36.6)	24.8 (11.7, NE)					
Estr. & Porgest. receptor status (Positive negative)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	+	95/118 (80.5)	0.9 (0.5, 1.3)		<0.001	3.64	(2.56, 5.17)	
	Placebo qd + Fulv		11/ 38 (28.9)	NE (8.2, NE)					
Number of metastatic sites (<3)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	+	40/ 46 (87.0)	0.9 (0.4, 2.5)		<0.001	4.62	(2.34, 9.11)	
	Placebo qd + Fulv		33/112 (29.5)	NE (24.8, NE)					
Number of metastatic sites (>=3)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	+	100/121 (82.6)	0.9 (0.6, 1.1)		<0.001	4.88	(3.28, 7.26)	
	Placebo qd + Fulv		26/ 59 (44.1)	12.8 (6.3, NE)					
Visceral disease (Yes)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	+	39/ 48 (81.3)	1.2 (0.4, 2.8)		<0.001	3.18	(1.88, 5.39)	
	Placebo qd + Fulv		36/ 99 (36.4)	21.6 (11.7, NE)					
Visceral disease (No)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	+	76/ 93 (81.7)	1.0 (0.5, 1.6)		<0.001	3.70	(2.47, 5.56)	
	Placebo qd + Fulv		23/ 72 (31.9)	NE (9.4, NE)					
PIK3CA Mutation (E542K)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	+	63/ 76 (82.9)	0.9 (0.5, 1.4)		<0.001	4.36	(2.69, 7.07)	
	Placebo qd + Fulv		15/ 29 (51.7)	6.4 (1.9, NE)					
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	+	17/ 20 (85.0)	1.0 (0.4, 3.4)		<0.001	3.64	(1.67, 7.94)	

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

		Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
PIK3CA Mutation (E545X)	Placebo qd + Fulv	9/ 43 (20.9)	NE (12.8, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	40/ 45 (88.9)	0.5 (0.4, 0.9)		<0.001	8.64	(4.12, 18.10)
PIK3CA Mutation (H1047X)	Placebo qd + Fulv	27/ 80 (33.8)	NE (18.6, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	71/ 92 (77.2)	1.0 (0.8, 2.6)		<0.001	3.69	(2.33, 5.86)
PIK4CA Mutation by location (Exon 9)	Placebo qd + Fulv	26/ 77 (33.8)	NE (11.7, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	60/ 68 (88.2)	0.5 (0.5, 1.1)		<0.001	5.21	(3.24, 8.37)
PIK4CA Mutation by location (Exon 20)	Placebo qd + Fulv	27/ 80 (33.8)	NE (18.6, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	71/ 92 (77.2)	1.0 (0.8, 2.6)		<0.001	3.69	(2.33, 5.86)

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_02i.sas@@/main/1 05AUG20:04:25

Final

4.7.8.7.3 Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: 3. Datenschnitt

Table 11.4-3i
Time to first serious adverse event by treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Lung and/or Liver metastases (Present)	Placebo qd + Fulv	17/ 85 (20.0)	NE (18.6, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	33/ 84 (39.3)	27.6 (9.0, NE)		0.025	1.94	(1.08, 3.50)
Lung and/or Liver metastases (Absent)	Placebo qd + Fulv	17/ 86 (19.8)	NE (21.9, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	34/ 85 (40.0)	27.3 (17.0, NE)		0.013	2.07	(1.16, 3.72)
Presence of lung metastases (Yes)	Placebo qd + Fulv	16/ 68 (23.5)	NE (18.6, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	23/ 57 (40.4)	27.6 (7.4, NE)		0.047	1.92	(1.00, 3.70)
Presence of lung metastases (No)	Placebo qd + Fulv	18/103 (17.5)	NE (21.9, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	44/112 (39.3)	27.3 (17.0, 40.0)		0.005	2.19	(1.26, 3.81)
Presence of liver metastases (Yes)	Placebo qd + Fulv	9/ 53 (17.0)	NE (9.7, NE)				

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

				Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
							p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	Alpelisib 300mg qd + Fulv			19/ 49 (38.8)	27.6 (8.2, 38.6)		0.116	1.92	(0.84, 4.38)
Presence of liver metastases (No)	Placebo qd + Fulv			25/118 (21.2)	NE (21.9, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv			48/120 (40.0)	27.3 (17.0, NE)		0.005	1.97	(1.21, 3.20)
Bone lesions only (Yes)	Placebo qd + Fulv			8/ 35 (22.9)	NE (20.1, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv			15/ 42 (35.7)	27.3 (17.0, NE)		0.192	1.76	(0.75, 4.15)
Bone lesions only (No)	Placebo qd + Fulv			26/136 (19.1)	NE (29.6, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv			52/127 (40.9)	27.6 (11.1, 40.0)		0.001	2.15	(1.34, 3.45)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use)	Placebo qd + Fulv			2/ 11 (18.2)	NE (1.4, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv			3/ 9 (33.3)	NE (0.3, NE)		0.899	1.13	(0.18, 7.25)
Prior CDK4/6 inhibitor (No prior use)	Placebo qd + Fulv			32/160 (20.0)	NE (21.9, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv			64/160 (40.0)	27.3 (17.0, 40.0)		<0.001	2.06	(1.35, 3.16)
PTEN loss of expression (Yes)	Placebo qd + Fulv			1/ 14 (7.1)	NE (NE, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv			3/ 6 (50.0)	27.6 (0.3, 39.5)		0.401	3.46	(0.17, 70.85)
PTEN loss of expression (No)	Placebo qd + Fulv			32/156 (20.5)	NE (21.9, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv			64/163 (39.3)	27.3 (13.1, NE)		0.001	2.00	(1.31, 3.07)
Age (<65 Years)	Placebo qd + Fulv			15/ 88 (17.0)	NE (21.6, NE)				

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

						Log-rank test [a]		Cox model [a]
						--		--
			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	32/ 95 (33.7)	39.5 (22.7, NE)	0.063	1.79	(0.96, 3.31)		
Age (>=65 Years)	Placebo qd + Fulv	19/ 83 (22.9)	NE (18.6, NE)					
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	35/ 74 (47.3)	13.0 (7.0, NE)	0.004	2.26	(1.28, 4.00)		
Age (<75 Years)	Placebo qd + Fulv	30/145 (20.7)	NE (21.6, NE)					
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	57/149 (38.3)	27.6 (18.7, NE)	0.016	1.72	(1.10, 2.69)		
Age (>=75 Years)	Placebo qd + Fulv	4/ 26 (15.4)	NE (18.6, NE)					
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/ 20 (50.0)	7.0 (0.9, NE)	0.002	6.44	(1.70, 24.44)		
Race (Asian)	Placebo qd + Fulv	4/ 40 (10.0)	NE (21.6, NE)					
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/ 34 (35.3)	NE (5.3, NE)	0.015	3.75	(1.20, 11.67)		
Race (White)	Placebo qd + Fulv	22/108 (20.4)	NE (20.1, NE)					
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	48/117 (41.0)	27.3 (13.1, 40.0)	0.018	1.83	(1.10, 3.06)		
Race (Other)	Placebo qd + Fulv	6/ 20 (30.0)	NE (11.2, NE)					
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 17 (35.3)	18.7 (1.4, NE)	0.770	1.19	(0.38, 3.74)		
Region(Europe)	Placebo qd + Fulv	17/ 86 (19.8)	NE (20.1, NE)					
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	35/ 86 (40.7)	22.7 (13.0, 39.5)	0.018	1.99	(1.11, 3.56)		
Region(North America)	Placebo qd + Fulv	6/ 24 (25.0)	29.6 (8.4, 29.6)					

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

				Log-rank test [a]	Cox model [a]			
				--	--			
				Median (95% months) [b]	Time CI	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
				Events/N (%)	p-value			
Region(Asia)	Alpelisib 300mg qd + Fulv			6/ 19 (31.6)	25.5 (7.4, NE)	0.554	1.46 (0.41, 5.17)	
	Placebo qd + Fulv			4/ 38 (10.5)	NE (21.6, NE)			
Region(Latin America)	Alpelisib 300mg qd + Fulv			12/ 32 (37.5)	NE (1.2, NE)	0.014	3.82 (1.23, 11.88)	
	Placebo qd + Fulv			5/ 17 (29.4)	NE (11.2, NE)			
Region(Other)	Alpelisib 300mg qd + Fulv			4/ 14 (28.6)	27.6 (1.1, NE)	0.881	1.13 (0.24, 5.25)	
	Placebo qd + Fulv			2/ 6 (33.3)	12.8 (3.2, 12.8)			
ECOG performance status (0)	Alpelisib 300mg qd + Fulv			10/ 18 (55.6)	9.0 (3.2, NE)	0.189	3.73 (0.45, 30.57)	
	Placebo qd + Fulv			23/113 (20.4)	NE (21.9, NE)			
ECOG performance status (1)	Alpelisib 300mg qd + Fulv			42/112 (37.5)	25.5 (13.1, NE)	0.010	1.93 (1.16, 3.21)	
	Placebo qd + Fulv			11/ 57 (19.3)	NE (18.6, NE)			
Endocrine status (Primary resistant)	Alpelisib 300mg qd + Fulv			25/ 56 (44.6)	27.3 (7.0, 40.0)	0.041	2.12 (1.02, 4.43)	
	Placebo qd + Fulv			5/ 22 (22.7)	29.6 (6.4, 29.6)			
Endocrine status (Secondary resistant)	Alpelisib 300mg qd + Fulv			7/ 23 (30.4)	NE (8.2, NE)	0.440	1.64 (0.47, 5.78)	
	Placebo qd + Fulv			27/127 (21.3)	NE (21.2, NE)			
				Alpelisib 300mg qd + Fulv	51/119 (42.9)	25.5 (10.6, 38.6)	0.003	2.02 (1.26, 3.24)

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

					Log-rank test [a]		Cox model [a]	
				Median (95% months) [b]	Time CI	--	--	
		Events/N (%)				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocrine status (Sensitive)	Placebo qd + Fulv	2/ 19 (10.5)		NE (NE, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 20 (30.0)		NE (1.6, NE)		0.121	3.33	(0.66, 16.67)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line)	Placebo qd + Fulv	18/ 89 (20.2)		NE (29.6, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	32/ 88 (36.4)		38.6 (17.0, NE)		0.035	1.85	(1.04, 3.30)
Line of adv. anti-cancer treatment (Second line)	Placebo qd + Fulv	15/ 81 (18.5)		21.6 (20.1, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	34/ 79 (43.0)		25.5 (8.2, 40.0)		0.010	2.22	(1.19, 4.11)
Prior chemotherapy use (Adjuvant)	Placebo qd + Fulv	15/ 83 (18.1)		NE (21.9, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	28/ 78 (35.9)		38.6 (17.0, NE)		0.057	1.84	(0.97, 3.49)
Prior chemotherapy use (Neoadjuvant)	Placebo qd + Fulv	5/ 22 (22.7)		NE (6.4, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/ 24 (50.0)		13.0 (1.6, NE)		0.448	1.50	(0.51, 4.40)
Prior chemotherapy use (No Prior Use)	Placebo qd + Fulv	14/ 65 (21.5)		NE (20.1, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	27/ 67 (40.3)		25.5 (7.0, 39.5)		0.004	2.59	(1.33, 5.05)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive)	Placebo qd + Fulv	2/ 19 (10.5)		NE (NE, NE)				

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

					Log-rank test [a]	Cox model [a]			
					--	--			
					Median (95% months) [b]	Time CI	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
					Events/N (%)	p-value			
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine resistant)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 20 (30.0)	NE (1.6, NE)	0.121	3.33	(0.66, 16.67)			
	Placebo qd + Fulv	16/ 70 (22.9)	NE (18.6, NE)						
Endocr. Status & Line of Therapy (2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	26/ 68 (38.2)	27.3 (10.6, NE)	0.114	1.65	(0.88, 3.11)			
	Placebo qd + Fulv	2/ 23 (8.7)	NE (12.8, NE)						
Endocr. Status & Line of Therapy (2L: PD post metastatic Tx only)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	11/ 24 (45.8)	27.6 (7.0, NE)	0.033	4.59	(0.99, 21.18)			
	Placebo qd + Fulv	11/ 45 (24.4)	21.2 (11.2, NE)						
Prior Tamoxifen use (Yes)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	18/ 41 (43.9)	39.5 (4.2, 39.5)	0.026	2.39	(1.09, 5.27)			
	Placebo qd + Fulv	9/ 61 (14.8)	NE (18.6, NE)						
Prior Tamoxifen use (No)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	23/ 60 (38.3)	40.0 (10.6, NE)	0.105	1.90	(0.86, 4.17)			
	Placebo qd + Fulv	25/110 (22.7)	NE (21.6, NE)						
Progesterone receptor status (Positive)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	44/109 (40.4)	25.5 (13.1, 39.5)	0.003	2.09	(1.27, 3.42)			
	Placebo qd + Fulv	26/131 (19.8)	NE (21.6, NE)						
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	50/120 (41.7)	27.6 (13.0, NE)	0.002	2.11	(1.31, 3.40)			

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

					Median	Time	Log-rank	Cox model [a]	
				Events/N (%)	(95%	CI)	--	--	
					(months) [b]		p-value	Hazard	95% CI [d]
								ratio [c]	
Progesterone receptor status (Negative)	Placebo	qd + Fulv		8/ 38 (21.1)	NE (NE, NE)				
	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	+	16/ 46 (34.8)	22.7 (10.6, NE)	0.406	1.44	(0.60, 3.45)	
Estr. & Porgest. receptor status (Both positive)	Placebo	qd + Fulv		26/131 (19.8)	NE (21.6, NE)				
	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	+	49/118 (41.5)	27.6 (13.0, NE)	0.002	2.08	(1.29, 3.37)	
Estr. & Porgest. receptor status (Positive negative)	Placebo	qd + Fulv		8/ 38 (21.1)	NE (NE, NE)				
	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	+	16/ 46 (34.8)	22.7 (10.6, NE)	0.406	1.44	(0.60, 3.45)	
Number of metastatic sites (<3)	Placebo	qd + Fulv		20/112 (17.9)	NE (29.6, NE)				
	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	+	48/121 (39.7)	38.6 (18.7, NE)	0.002	2.26	(1.33, 3.81)	
Number of metastatic sites (>=3)	Placebo	qd + Fulv		14/ 59 (23.7)	NE (12.8, NE)				
	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	+	19/ 48 (39.6)	13.1 (7.4, NE)	0.122	1.72	(0.86, 3.44)	
Visceral disease (Yes)	Placebo	qd + Fulv		20/ 99 (20.2)	NE (21.6, NE)				
	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	+	38/ 93 (40.9)	18.7 (9.0, NE)	0.010	2.03	(1.17, 3.52)	
Visceral disease (No)	Placebo	qd + Fulv		14/ 72 (19.4)	NE (21.9, NE)				
	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	+	29/ 76 (38.2)	39.5 (17.0, NE)	0.044	1.91	(1.01, 3.63)	
PIK3CA Mutation (E542K)	Placebo	qd + Fulv		10/ 29 (34.5)	29.6 (6.4, NE)				

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

				Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				--	--		
				Median (95% CI) (months) [b]	Time CI	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
				Events/N (%)	p-value		
	Alpelisib 300mg qd + Fulv		10/ 20 (50.0)	10.6 (2.0, NE)	0.338	1.55	(0.63, 3.82)
PIK3CA Mutation (E545X)	Placebo qd + Fulv		8/ 43 (18.6)	NE (12.8, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv		19/ 45 (42.2)	25.5 (9.0, 27.6)	0.057	2.20	(0.96, 5.08)
PIK3CA Mutation (H1047X)	Placebo qd + Fulv		10/ 80 (12.5)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv		33/ 92 (35.9)	40.0 (17.0, NE)	0.001	3.08	(1.51, 6.28)
PIK4CA Mutation by location (Exon 9)	Placebo qd + Fulv		20/ 77 (26.0)	29.6 (18.6, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv		30/ 68 (44.1)	22.7 (9.0, 27.6)	0.062	1.72	(0.97, 3.05)
PIK4CA Mutation by location (Exon 20)	Placebo qd + Fulv		10/ 80 (12.5)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv		33/ 92 (35.9)	40.0 (17.0, NE)	0.001	3.08	(1.51, 6.28)

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_03i.sas@@/main/1 05AUG20:04:26

Final

4.7.8.7.4 Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten: 3. Datenschnitt

Table 11.4-4i
Time to first adverse event leading to discontinuation by treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					-- p-value	Hazard ratio [c]	-- 95% CI [d]
Lung and/or Liver metastases (Present)	Placebo qd + Fulv	5/ 85 (5.9)	NE (NE, NE)		0.002	4.11	(1.53, 11.01)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	19/ 84 (22.6)	NE (NE, NE)				
Lung and/or Liver metastases (Absent)	Placebo qd + Fulv	5/ 86 (5.8)	NE (30.7, NE)		<0.001	5.77	(2.22, 15.02)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	27/ 85 (31.8)	40.7 (21.2, NE)				
Presence of lung metastases (Yes)	Placebo qd + Fulv	7/ 68 (10.3)	NE (30.7, NE)		0.003	3.97	(1.51, 10.41)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/ 57 (28.1)	NE (NE, NE)				
Presence of lung metastases (No)	Placebo qd + Fulv	3/103 (2.9)	NE (NE, NE)		<0.001	9.26	(2.82, 30.41)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	30/112 (26.8)	NE (21.2, NE)				
Presence of liver metastases (Yes)	Placebo qd + Fulv	1/ 53 (1.9)	NE (9.2, NE)				

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

				Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
							p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	Alpelisib 300mg qd + Fulv			8/ 49 (16.3)	NE (NE, NE)		0.022	7.72	(0.96, 61.95)
Presence of liver metastases (No)	Placebo qd + Fulv			9/118 (7.6)	NE (NE, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv			38/120 (31.7)	NE (21.2, NE)		<0.001	4.55	(2.20, 9.42)
Bone lesions only (Yes)	Placebo qd + Fulv			3/ 35 (8.6)	NE (25.0, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv			11/ 42 (26.2)	NE (12.0, NE)		0.037	3.57	(0.99, 12.81)
Bone lesions only (No)	Placebo qd + Fulv			7/136 (5.1)	NE (30.7, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv			35/127 (27.6)	NE (22.7, NE)		<0.001	5.49	(2.43, 12.39)
Prior CDK4/6 inhibitor (Prior use)	Placebo qd + Fulv			0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv			1/ 9 (11.1)	NE (0.8, NE)		0.264	1.03E8	(0.00, NE)
Prior CDK4/6 inhibitor (No prior use)	Placebo qd + Fulv			10/160 (6.3)	NE (NE, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv			45/160 (28.1)	NE (40.7, NE)		<0.001	4.82	(2.43, 9.57)
PTEN loss of expression (Yes)	Placebo qd + Fulv			0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv			1/ 6 (16.7)	40.7 (NE, NE)				
PTEN loss of expression (No)	Placebo qd + Fulv			10/156 (6.4)	NE (NE, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv			45/163 (27.6)	NE (22.7, NE)		<0.001	4.74	(2.39, 9.40)
Age (<65 Years)	Placebo qd + Fulv			3/ 88 (3.4)	NE (30.7, NE)				

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

						Log-rank test [a]		Cox model [a]	
				Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	Alpelisib 300mg qd + Fulv			18/ 95 (18.9)	NE (40.7, NE)		0.004	5.13	(1.50, 17.50)
Age (>=65 Years)	Placebo qd + Fulv			7/ 83 (8.4)	NE (NE, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv			28/ 74 (37.8)	21.2 (8.7, NE)		<0.001	6.05	(2.62, 14.00)
Age (<75 Years)	Placebo qd + Fulv			7/145 (4.8)	NE (30.7, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv			38/149 (25.5)	NE (40.7, NE)		<0.001	5.44	(2.42, 12.19)
Age (>=75 Years)	Placebo qd + Fulv			3/ 26 (11.5)	NE (15.6, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv			8/ 20 (40.0)	14.6 (1.9, NE)		0.006	6.71	(1.41, 31.97)
Race (Asian)	Placebo qd + Fulv			5/ 40 (12.5)	NE (15.6, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv			14/ 34 (41.2)	21.2 (1.9, NE)		0.003	4.25	(1.52, 11.91)
Race (White)	Placebo qd + Fulv			5/108 (4.6)	NE (30.7, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv			27/117 (23.1)	NE (40.7, NE)		<0.001	4.70	(1.80, 12.23)
Race (Other)	Placebo qd + Fulv			0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv			5/ 17 (29.4)	NE (3.8, NE)		0.015	1.11E8	(0.00, NE)
Region(Europe)	Placebo qd + Fulv			3/ 86 (3.5)	NE (30.7, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv			22/ 86 (25.6)	NE (22.7, NE)		<0.001	7.53	(2.25, 25.19)
Region(North America)	Placebo qd + Fulv			1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)				

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

				Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				--	--		
				Median (95% (months) [b]	Time CI	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Events/N (%)				p-value			
		Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 19 (26.3)	NE (6.7, NE)	0.061	6.26	(0.71, 54.91)
Region(Asia)		Placebo qd + Fulv	5/ 38 (13.2)	NE (15.6, NE)			
		Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/ 32 (43.8)	21.2 (1.8, NE)	0.003	4.27	(1.52, 11.94)
Region(Latin America)		Placebo qd + Fulv	1/ 17 (5.9)	NE (25.0, NE)			
		Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 14 (21.4)	NE (12.0, NE)	0.085	6.18	(0.61, 62.62)
Region(Other)		Placebo qd + Fulv	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
		Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 18 (11.1)	NE (NE, NE)	0.473	1.35E7	(0.00, NE)
ECOG performance status (0)		Placebo qd + Fulv	6/113 (5.3)	NE (30.7, NE)			
		Alpelisib 300mg qd + Fulv	32/112 (28.6)	NE (21.2, NE)	<0.001	5.76	(2.41, 13.78)
ECOG performance status (1)		Placebo qd + Fulv	4/ 57 (7.0)	NE (NE, NE)			
		Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/ 56 (25.0)	40.7 (14.6, NE)	0.015	3.70	(1.20, 11.39)
Endocrine status (Primary resistant)		Placebo qd + Fulv	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
		Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 23 (21.7)	NE (NE, NE)	0.078	7.16E7	(0.00, NE)
Endocrine status (Secondary resistant)		Placebo qd + Fulv	6/127 (4.7)	NE (NE, NE)			
		Alpelisib 300mg qd + Fulv	31/119 (26.1)	NE (40.7, NE)	<0.001	5.60	(2.33, 13.45)

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

					Log-rank test [a]		Cox model [a]	
				Median (95% months) [b]	Time CI	--	--	
		Events/N (%)				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocrine status (Sensitive)	Placebo qd + Fulv	4/ 19 (21.1)		NE (15.6, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 20 (45.0)		22.7 (1.4, NE)		0.052	3.06	(0.93, 10.05)
Line of adv. anti-cancer treatment (First line)	Placebo qd + Fulv	6/ 89 (6.7)		NE (30.7, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	25/ 88 (28.4)		NE (22.7, NE)		<0.001	4.62	(1.89, 11.26)
Line of adv. anti-cancer treatment (Second line)	Placebo qd + Fulv	4/ 81 (4.9)		NE (25.0, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	21/ 79 (26.6)		40.7 (21.2, NE)		<0.001	5.37	(1.83, 15.74)
Prior chemotherapy use (Adjuvant)	Placebo qd + Fulv	4/ 83 (4.8)		NE (30.7, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/ 78 (19.2)		NE (NE, NE)		0.010	3.88	(1.29, 11.73)
Prior chemotherapy use (Neoadjuvant)	Placebo qd + Fulv	1/ 22 (4.5)		NE (NE, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 24 (33.3)		NE (2.3, NE)		0.026	7.50	(0.94, 60.10)
Prior chemotherapy use (No Prior Use)	Placebo qd + Fulv	5/ 65 (7.7)		NE (NE, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	23/ 67 (34.3)		21.2 (8.3, 40.7)		<0.001	6.01	(2.28, 15.89)
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine sensitive)	Placebo qd + Fulv	4/ 19 (21.1)		NE (15.6, NE)				

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

				Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				--	--		
				Median (95% (months) [b]	Time CI	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
				Events/N (%)	p-value		
Endocr. Status & Line of Therapy (1L: endocrine resistant)	Alpelisib 300mg qd + Fulv		9/ 20 (45.0)	22.7 (1.4, NE)	0.052	3.06	(0.93, 10.05)
	Placebo qd + Fulv		2/ 70 (2.9)	NE (NE, NE)			
Endocr. Status & Line of Therapy (2L: PD post(neo)adj/metastatic Tx)	Alpelisib 300mg qd + Fulv		16/ 68 (23.5)	NE (21.2, NE)	<0.001	8.49	(1.95, 37.00)
	Placebo qd + Fulv		1/ 23 (4.3)	NE (10.6, NE)			
Endocr. Status & Line of Therapy (2L: PD post metastatic Tx only)	Alpelisib 300mg qd + Fulv		3/ 24 (12.5)	NE (NE, NE)	0.354	2.80	(0.29, 27.07)
	Placebo qd + Fulv		3/ 45 (6.7)	NE (25.0, NE)			
Prior Tamoxifen use (Yes)	Alpelisib 300mg qd + Fulv		14/ 41 (34.1)	21.2 (8.3, 40.7)	<0.001	6.47	(1.83, 22.87)
	Placebo qd + Fulv		3/ 61 (4.9)	NE (25.0, NE)			
Prior Tamoxifen use (No)	Alpelisib 300mg qd + Fulv		12/ 60 (20.0)	NE (NE, NE)	0.042	3.49	(0.97, 12.58)
	Placebo qd + Fulv		7/110 (6.4)	NE (30.7, NE)			
Progesterone receptor status (Positive)	Alpelisib 300mg qd + Fulv		34/109 (31.2)	40.7 (21.2, NE)	<0.001	6.01	(2.66, 13.61)
	Placebo qd + Fulv		7/131 (5.3)	NE (30.7, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv		35/120 (29.2)	NE (21.2, NE)	<0.001	5.91	(2.62, 13.32)

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

						Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					Median (95% months) [b]	Time CI	--	--
				Events/N (%)		p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone (Negative)	receptor	status	Placebo qd + Fulv	3/ 38 (7.9)	NE (NE, NE)			
			Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 46 (17.4)	NE (22.7, NE)	0.235	2.20	(0.58, 8.39)
Estr. & Porgest. (Both positive)	receptor	status	Placebo qd + Fulv	7/131 (5.3)	NE (30.7, NE)			
			Alpelisib 300mg qd + Fulv	35/118 (29.7)	NE (21.2, NE)	<0.001	6.03	(2.67, 13.59)
Estr. & Porgest. (Positive negative)	receptor	status	Placebo qd + Fulv	3/ 38 (7.9)	NE (NE, NE)			
			Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 46 (17.4)	NE (22.7, NE)	0.235	2.20	(0.58, 8.39)
Number of metastatic sites (<3)			Placebo qd + Fulv	5/112 (4.5)	NE (NE, NE)			
			Alpelisib 300mg qd + Fulv	33/121 (27.3)	NE (40.7, NE)	<0.001	6.58	(2.57, 16.89)
Number of metastatic sites (>=3)			Placebo qd + Fulv	5/ 59 (8.5)	30.7 (30.7, NE)			
			Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/ 48 (27.1)	NE (8.3, NE)	0.006	4.21	(1.37, 12.95)
Visceral disease (Yes)			Placebo qd + Fulv	7/ 99 (7.1)	NE (30.7, NE)			
			Alpelisib 300mg qd + Fulv	21/ 93 (22.6)	NE (NE, NE)	<0.001	4.13	(1.66, 10.29)
Visceral disease (No)			Placebo qd + Fulv	3/ 72 (4.2)	NE (NE, NE)			
			Alpelisib 300mg qd + Fulv	25/ 76 (32.9)	40.7 (21.2, NE)	<0.001	7.87	(2.37, 26.18)
PIK3CA Mutation (E542K)			Placebo qd + Fulv	3/ 29 (10.3)	NE (NE, NE)			

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

				Log-rank test [a]		Cox model [a]	
				--		--	
				Median (95% (months) [b]	Time CI	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
				Events/N (%)	p-value		
	Alpelisib 300mg qd + Fulv		4/ 20 (20.0)	NE (12.0, NE)	0.231	2.43	(0.54, 10.87)
PIK3CA Mutation (E545X)	Placebo qd + Fulv		1/ 43 (2.3)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv		15/ 45 (33.3)	NE (9.2, NE)	<0.001	15.69	(2.07, 118.82)
PIK3CA Mutation (H1047X)	Placebo qd + Fulv		4/ 80 (5.0)	NE (30.7, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv		21/ 92 (22.8)	NE (NE, NE)	0.001	4.94	(1.69, 14.47)
PIK4CA Mutation by location (Exon 9)	Placebo qd + Fulv		5/ 77 (6.5)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv		19/ 68 (27.9)	NE (21.2, NE)	<0.001	4.92	(1.84, 13.19)
PIK4CA Mutation by location (Exon 20)	Placebo qd + Fulv		4/ 80 (5.0)	NE (30.7, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv		21/ 92 (22.8)	NE (NE, NE)	0.001	4.94	(1.69, 14.47)

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_04i.sas@@/main/1 05AUG20:04:27

Final

4.7.8.7.5 Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse nach SOC: 3. Datenschnitt

Table 11.4-5i
Time to first adverse event by SOC and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

Soc: Eye disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + 2/ 88 (2.3)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Fulv 12/ 83 (14.5)	NE (NE, NE)			
	< 65 Years	Alpelisib 15/ 95 (15.8)	NE (NE, NE)	0.004	6.53	(1.49, 28.59)
	>= 65 Years	300mg qd + Fulv 15/ 74 (20.3)	NE (31.3, NE)	0.516	1.29	(0.59, 2.81)
Age Group 2	< 75 Years	Placebo qd + 12/145 (8.3)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years	Fulv 2/ 26 (7.7)	NE (22.3, NE)			
	< 75 Years	Alpelisib 27/149 (18.1)	NE (NE, NE)	0.038	2.03	(1.02, 4.03)
	>= 75 Years	300mg qd + Fulv 3/ 20 (15.0)	NE (6.5, NE)	0.350	2.34	(0.38, 14.52)
Bone lesions only	No	Placebo qd + 11/136 (8.1)	NE (NE, NE)			
		Fulv				

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

Soc: Eye disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time	Log-rank	Cox model [a]	
					CI	test [a]	Hazard	95% CI [d]
					--	--		
					p-value			
	Yes		3/ 35 (8.6)	NE (NE, NE)				
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	19/127 (15.0)	NE (31.3, NE)	0.135	1.76	(0.83, 3.73)	
ECOG performance status	Yes		11/ 42 (26.2)	NE (15.8, NE)	0.063	3.15	(0.88, 11.28)	
	0	Placebo qd + Fulv	6/113 (5.3)	NE (NE, NE)				
	1		8/ 57 (14.0)	NE (NE, NE)				
Endocr. Status & Line of Therapy	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	19/112 (17.0)	NE (NE, NE)	0.002	4.22	(1.56, 11.45)	
	1		11/ 56 (19.6)	NE (20.3, NE)	0.729	1.18	(0.46, 3.03)	
	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + Fulv	5/ 70 (7.1)	NE (NE, NE)				
	First Line Endocrine Sensitive		2/ 19 (10.5)	NE (NE, NE)				
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)		2/ 23 (8.7)	NE (22.3, NE)				
Second Line (progression following metastatic treatment only)		5/ 45 (11.1)	NE (18.0, NE)					

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

Soc: Eye disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
				p-value		95% CI [d]
First Line Endocrine Resistant	12/ 68 (17.6)	NE (27.1, NE)		0.106	2.31	(0.81, 6.59)
First Line Endocrine Sensitive	4/ 20 (20.0)	NE (15.8, NE)		0.351	2.21	(0.40, 12.15)
Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	9/ 24 (37.5)	31.3 (6.7, NE)		0.121	3.30	(0.67, 16.17)
Second Line (progression following metastatic treatment only)	4/ 41 (9.8)	NE (NE, NE)		0.686	0.76	(0.20, 2.89)
Endocrine status	Primary resistant	Placebo qd + Fulv	1/ 22 (4.5)	NE (NE, NE)		
	Secondary resistant		11/127 (8.7)	NE (NE, NE)		
	Sensitive		2/ 19 (10.5)	NE (NE, NE)		
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 23 (8.7)	NE (NE, NE)	0.483	2.34 (0.20, 27.04)
	Secondary resistant		22/119 (18.5)	NE (31.3, NE)	0.091	1.86 (0.89, 3.86)
	Sensitive		4/ 20 (20.0)	NE (15.8, NE)	0.351	2.21 (0.40, 12.15)
Estr. & Porgest. receptor status	Both positive	Placebo qd + Fulv	12/131 (9.2)	NE (NE, NE)		

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

Soc: Eye disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Prior chemotherapy use	Positive Negative		2/ 38 (5.3)	NE (22.3, NE)				
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	21/118 (17.8)	NE (NE, NE)	0.048	2.05	(0.99, 4.23)	
	Positive Negative		7/ 46 (15.2)	NE (16.7, NE)	0.248	2.52	(0.50, 12.73)	
	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	5/ 83 (6.0)	NE (NE, NE)				
Line of adv. anti-cancer treatment	Neoadjuvant		1/ 22 (4.5)	NE (4.9, NE)				
	No Prior Use		8/ 65 (12.3)	NE (NE, NE)				
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/ 78 (16.7)	NE (NE, NE)	0.097	2.35	(0.83, 6.66)	
	Neoadjuvant		5/ 24 (20.8)	NE (8.8, NE)	0.293	3.09	(0.34, 27.89)	
Presence of liver metastases	No Prior Use		12/ 67 (17.9)	27.1 (19.1, NE)	0.234	1.76	(0.68, 4.54)	
	First Line	Placebo qd + Fulv	7/ 89 (7.9)	NE (NE, NE)				
	Second Line		7/ 81 (8.6)	NE (NE, NE)				
	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/ 88 (18.2)	NE (NE, NE)	0.057	2.32	(0.95, 5.65)	
Presence of liver metastases	Second Line		14/ 79 (17.7)	NE (31.3, NE)	0.215	1.78	(0.71, 4.47)	
	No	Placebo qd + Fulv	10/118 (8.5)	NE (NE, NE)				
	Yes		4/ 53 (7.5)	NE (18.0, NE)				
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	25/120 (20.8)	NE (31.3, NE)	0.011	2.52	(1.21, 5.25)	

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

Soc: Eye disorders

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Number of metastatic sites	Yes	5/ 49 (10.2)	NE (NE, NE)		0.781	1.21	(0.32, 4.55)
	< 3	9/112 (8.0)	NE (NE, NE)				
	>= 3	5/ 59 (8.5)	NE (22.3, NE)		0.038	2.23	(1.02, 4.88)
	< 3	22/121 (18.2)	NE (NE, NE)				
PIK4CA Mutation by location	>= 3	8/ 48 (16.7)	NE (19.1, NE)		0.121	2.52	(0.75, 8.43)
	Exon 20	7/ 80 (8.8)	NE (NE, NE)				
	Exon 9	7/ 77 (9.1)	NE (NE, NE)		0.110	2.02	(0.84, 4.88)
	Exon 20	17/ 92 (18.5)	NE (NE, NE)				
PIK3CA Mutation	Exon 9	11/ 68 (16.2)	NE (31.3, NE)		0.343	1.59	(0.60, 4.19)
	E542K	3/ 29 (10.3)	NE (18.0, NE)				
	E545X	2/ 43 (4.7)	NE (22.3, NE)		0.764	1.28	(0.25, 6.51)
	H1047X	7/ 80 (8.8)	NE (NE, NE)				
	E542K	3/ 20 (15.0)	NE (27.1, NE)		0.110	3.35	(0.69, 16.14)
	E545X	8/ 45 (17.8)	NE (31.3, NE)				
Progesterone receptor status	H1047X	17/ 92 (18.5)	NE (NE, NE)		0.110	2.02	(0.84, 4.88)
	Negative	2/ 38 (5.3)	NE (22.3, NE)				

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

Soc: Eye disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Prior Tamoxifen Use	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/131 (9.2)	NE (NE, NE)		0.248	2.52	(0.50, 12.73)
	Negative		7/ 46 (15.2)	NE (16.7, NE)				
	Positive	Placebo qd + Fulv	21/120 (17.5)	NE (NE, NE)		0.053	2.02	(0.98, 4.17)
	No		12/110 (10.9)	NE (NE, NE)				
PTEN loss of expression	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 61 (3.3)	NE (NE, NE)		0.225	1.56	(0.75, 3.23)
	No		19/109 (17.4)	NE (NE, NE)				
	Yes	Placebo qd + Fulv	11/ 60 (18.3)	NE (31.3, NE)		0.046	4.20	(0.91, 19.34)
	No		13/156 (8.3)	NE (NE, NE)				
Race Group 1	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 14 (7.1)	NE (NE, NE)		0.032	2.03	(1.05, 3.93)
	No		28/163 (17.2)	NE (NE, NE)				
	Yes	Placebo qd + Fulv	2/ 6 (33.3)	NE (1.1, NE)		0.724	0.00	(0.00, NE)
	Asian		4/ 40 (10.0)	NE (22.3, NE)				
Other	White	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)		0.482	1.60	(0.43, 5.98)
	Asian		9/108 (8.3)	NE (NE, NE)				
	Other		5/ 34 (14.7)	NE (NE, NE)				
			2/ 17 (11.8)	NE (8.8, NE)		0.469	2.40	(0.21, 27.39)

Alpelisib (Piqray®)

Seite 1561 von 2085

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

Soc: Eye disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]			
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]		
Region 1	White		23/117 (19.7)	NE (31.3, NE)		0.034	2.26	(1.04, 4.91)		
	Asia	Placebo qd + Fulv	4/ 38 (10.5)	NE (22.3, NE)						
	Europe		4/ 86 (4.7)	NE (NE, NE)						
	Latin America		1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)						
	North America		4/ 24 (16.7)	NE (NE, NE)						
	Other		1/ 6 (16.7)	NE (1.8, NE)						
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 32 (15.6)	NE (NE, NE)	0.480				1.60	(0.43, 5.99)
Prior inhibitor	Europe		16/ 86 (18.6)	NE (27.1, NE)	0.012	3.76	(1.25, 11.34)			
	Latin America		1/ 14 (7.1)	NE (NE, NE)	0.908	1.18	(0.07, 20.82)			
	North America		7/ 19 (36.8)	15.8 (5.6, NE)	0.339	1.83	(0.52, 6.38)			
	Other		1/ 18 (5.6)	NE (20.3, NE)	0.157	0.00	(0.00, NE)			
	CDK4/6 No prior use	Placebo qd + Fulv	12/160 (7.5)	NE (NE, NE)						
Lung and/or metastases	Prior use No prior use		2/ 11 (18.2)	NE (1.8, NE)		0.011	2.33	(1.18, 4.58)		
	Prior use Absent	Alpelisib 300mg qd + Fulv	29/160 (18.1)	NE (NE, NE)						
	Prior use Present		1/ 9 (11.1)	NE (1.1, NE)	0.644				0.57	(0.05, 6.32)
	Absent	Placebo qd + Fulv	7/ 86 (8.1)	NE (NE, NE)						
	Present		7/ 85 (8.2)	NE (NE, NE)						

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

Soc: Eye disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
					p-value		95% CI [d]
Visceral disease	Absent	Alpelisib 300mg qd + Fulv	20/ 85 (23.5)	NE (20.3, NE)	0.011	2.89	(1.22, 6.84)
	Present		10/ 84 (11.9)	NE (NE, NE)	0.602	1.30	(0.49, 3.46)
	No	Placebo qd + Fulv	6/ 72 (8.3)	NE (NE, NE)			
	Yes		8/ 99 (8.1)	NE (NE, NE)	0.010	3.13	(1.25, 7.85)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	19/ 76 (25.0)	NE (20.3, NE)			
Yes		11/ 93 (11.8)	NE (NE, NE)	0.549			

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_05i.sas@@/main/1 05AUG20:09:07

Final

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

Table 11.4-5i
Time to first adverse event by SOC and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

Soc: Gastrointestinal disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	44/ 88 (50.0)	5.7 (2.8, 17.8)			
	>= 65 Years		41/ 83 (49.4)	9.3 (3.9, 32.2)			
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	80/ 95 (84.2)	0.3 (0.2, 1.0)	<0.001	2.63	(1.81, 3.84)
	>= 65 Years		67/ 74 (90.5)	0.4 (0.3, 0.5)	<0.001	3.70	(2.44, 5.60)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	75/145 (51.7)	6.0 (3.6, 13.2)			
	>= 75 Years		10/ 26 (38.5)	21.2 (10.6, 32.2)			
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	129/149 (86.6)	0.4 (0.3, 0.6)	<0.001	2.78	(2.07, 3.72)
	>= 75 Years		18/ 20 (90.0)	0.3 (0.1, 0.5)	<0.001	6.21	(2.41, 16.04)
	No	Placebo qd + Fulv	63/136 (46.3)	9.3 (5.7, NE)			
	Yes		22/ 35 (62.9)	3.6 (0.8, 21.2)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	111/127 (87.4)	0.3 (0.3, 0.5)	<0.001	3.38	(2.46, 4.65)
	Yes		36/ 42 (85.7)	0.5 (0.3, 1.0)	0.012	1.97	(1.15, 3.37)

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

Soc: Gastrointestinal disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
ECOG performance status	0	Placebo qd + Fulv	55/113 (48.7)	9.3 (4.6, 32.2)			
	1		29/ 57 (50.9)	8.0 (1.1, NE)			
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	100/112 (89.3)	0.3 (0.3, 0.4)	<0.001	3.71	(2.63, 5.23)
	1		46/ 56 (82.1)	0.5 (0.3, 1.4)	0.002	2.08	(1.28, 3.36)
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + Fulv	32/ 70 (45.7)	9.3 (3.0, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive		8/ 19 (42.1)	21.2 (8.0, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)		12/ 23 (52.2)	10.6 (1.6, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)		25/ 45 (55.6)	5.4 (0.8, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	57/ 68 (83.8)	0.3 (0.3, 0.6)	<0.001	2.81	(1.78, 4.42)
	First Line Endocrine Sensitive		19/ 20 (95.0)	0.6 (0.2, 2.1)	<0.001	6.06	(2.22, 16.53)

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

Soc: Gastrointestinal disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]	
				p-value		95% CI [d]	
	21/ 24 (87.5)	0.4 (0.2, 1.8)		0.004	2.97	(1.37, 6.43)	
	38/ 41 (92.7)	0.3 (0.2, 0.4)		<0.001	3.92	(2.25, 6.80)	
Endocrine status	Primary resistant	Placebo qd + Fulv	13/ 22 (59.1)	1.8 (0.4, NE)			
	Secondary resistant		64/127 (50.4)	6.0 (3.7, 20.2)			
	Sensitive		8/ 19 (42.1)	21.2 (8.0, NE)			
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	19/ 23 (82.6)	0.3 (0.2, 0.9)	0.228	1.60	(0.76, 3.35)
	Secondary resistant		103/119 (86.6)	0.3 (0.3, 0.4)	<0.001	3.09	(2.23, 4.29)
	Sensitive		19/ 20 (95.0)	0.6 (0.2, 2.1)	<0.001	6.06	(2.22, 16.53)
Estr. & Porgest. receptor status	Both positive	Placebo qd + Fulv	70/131 (53.4)	5.7 (3.6, 17.8)			
	Positive Negative		15/ 38 (39.5)	10.6 (6.0, NE)			
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	102/118 (86.4)	0.3 (0.3, 0.5)	<0.001	2.76	(2.01, 3.79)
	Positive Negative		40/ 46 (87.0)	0.3 (0.2, 0.7)	<0.001	4.23	(2.22, 8.04)

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

Soc: Gastrointestinal disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	41/ 83 (49.4)	8.0 (3.6, NE)			
	Neoadjuvant		7/ 22 (31.8)	NE (2.3, NE)			
	No Prior Use		36/ 65 (55.4)	6.0 (2.5, 21.2)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	66/ 78 (84.6)	0.4 (0.2, 0.9)	<0.001	2.79	(1.86, 4.17)
Line of adv. anti-cancer treatment	Neoadjuvant		19/ 24 (79.2)	0.5 (0.3, 1.1)	0.002	3.76	(1.54, 9.16)
	No Prior Use		62/ 67 (92.5)	0.3 (0.2, 0.4)	<0.001	3.58	(2.28, 5.63)
	First Line	Placebo qd + Fulv	40/ 89 (44.9)	13.2 (5.7, 32.2)			
	Second Line		44/ 81 (54.3)	5.4 (2.3, 17.8)			
Presence of liver metastases	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	76/ 88 (86.4)	0.4 (0.3, 0.7)	<0.001	3.17	(2.14, 4.71)
	Second Line		69/ 79 (87.3)	0.3 (0.2, 0.4)	<0.001	3.30	(2.20, 4.97)
	No	Placebo qd + Fulv	62/118 (52.5)	7.7 (3.7, 20.2)			
	Yes		23/ 53 (43.4)	8.5 (1.6, NE)			
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	103/120 (85.8)	0.4 (0.3, 0.8)	<0.001	2.95	(2.13, 4.10)
	Yes		44/ 49 (89.8)	0.3 (0.2, 0.5)	<0.001	3.40	(2.03, 5.71)
	No	Placebo qd + Fulv	51/103 (49.5)	7.7 (3.6, 32.2)			
	Yes		34/ 68 (50.0)	8.5 (4.6, NE)			

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

Soc: Gastrointestinal disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	98/112 (87.5)	0.4 (0.3, 0.6)		<0.001	3.03	(2.15, 4.28)
	Yes		49/ 57 (86.0)	0.3 (0.2, 0.5)		<0.001	3.21	(2.03, 5.07)
	< 3	Placebo qd + Fulv	59/112 (52.7)	6.0 (3.0, 21.2)				
PIK4CA Mutation by location	>= 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	26/ 59 (44.1)	8.5 (3.9, NE)		<0.001	2.80	(2.01, 3.89)
	< 3		107/121 (88.4)	0.4 (0.3, 0.8)		<0.001	2.80	(2.01, 3.89)
	>= 3	Placebo qd + Fulv	40/ 48 (83.3)	0.2 (0.1, 0.3)		<0.001	3.50	(2.07, 5.91)
PIK3CA Mutation	Exon 9		35/ 77 (45.5)	10.6 (4.6, NE)		<0.001	2.99	(2.01, 4.45)
	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	80/ 92 (87.0)	0.3 (0.2, 0.5)		<0.001	2.99	(2.01, 4.45)
	Exon 9		58/ 68 (85.3)	0.4 (0.3, 1.0)		<0.001	3.10	(2.01, 4.78)
	E542K	Placebo qd + Fulv	14/ 29 (48.3)	8.5 (3.6, NE)				
	E545X		17/ 43 (39.5)	17.8 (4.6, NE)				
PIK3CA Mutation	H1047X		44/ 80 (55.0)	6.0 (1.4, 21.2)				
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/ 20 (70.0)	3.8 (0.2, 7.1)		0.089	1.99	(0.89, 4.47)
	E545X		41/ 45 (91.1)	0.4 (0.3, 0.9)		<0.001	4.12	(2.30, 7.36)
	H1047X		80/ 92 (87.0)	0.3 (0.2, 0.5)		<0.001	2.99	(2.01, 4.45)

Alpelisib (Piqray®)

Seite 1568 von 2085

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

Soc: Gastrointestinal disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	15/ 38 (39.5)	10.6 (6.0, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	70/131 (53.4)	5.7 (3.6, 17.8)	<0.001	4.23	(2.22, 8.04)
Prior Tamoxifen Use	Negative	Placebo qd + Fulv	40/ 46 (87.0)	0.3 (0.2, 0.7)	<0.001	2.75	(2.00, 3.77)
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	104/120 (86.7)	0.3 (0.3, 0.5)	<0.001	3.07	(2.18, 4.34)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + Fulv	56/110 (50.9)	8.3 (2.8, NE)	<0.001	2.95	(1.84, 4.75)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	29/ 61 (47.5)	7.7 (4.1, 17.8)	<0.001	2.98	(2.25, 3.95)
Race Group 1	No	Placebo qd + Fulv	95/109 (87.2)	0.3 (0.3, 0.4)	<0.001	5.43	(0.83, 35.74)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	52/ 60 (86.7)	0.5 (0.2, 1.1)	0.055		
Other White	No	Placebo qd + Fulv	81/156 (51.9)	8.0 (3.7, 17.8)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 14 (21.4)	NE (7.7, NE)			
Other White	No	Placebo qd + Fulv	142/163 (87.1)	0.3 (0.3, 0.5)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/ 20 (70.0)	1.1 (0.2, 27.3)			
Other White	No	Placebo qd + Fulv	18/ 40 (45.0)	32.2 (5.7, 32.2)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	50/108 (46.3)	3.6 (0.4, 8.5)			

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

Soc: Gastrointestinal disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time	Log-rank	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
					CI	test [a]		95% CI [d]
					--		--	
					p-value			
Region 1	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	31/ 34 (91.2)	0.2 (0.2, 0.4)		<0.001	5.71	(2.85, 11.41)
	Other		15/ 17 (88.2)	0.5 (0.0, 1.6)		0.024	2.61	(1.12, 6.07)
	White		100/117 (85.5)	0.4 (0.3, 0.8)		<0.001	2.89	(2.03, 4.09)
	Asia	Placebo qd + Fulv	17/ 38 (44.7)	32.2 (5.7, 32.2)				
	Europe		39/ 86 (45.3)	9.3 (3.7, 21.2)				
	Latin America		8/ 17 (47.1)	6.0 (1.4, NE)				
	North America		17/ 24 (70.8)	0.9 (0.4, 4.1)				
	Other		4/ 6 (66.7)	5.4 (0.1, 17.8)				
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	29/ 32 (90.6)	0.3 (0.2, 0.4)		<0.001	5.72	(2.78, 11.77)
	Europe		72/ 86 (83.7)	0.4 (0.3, 1.0)		<0.001	2.77	(1.86, 4.12)
Latin America		11/ 14 (78.6)	1.1 (0.4, 27.3)		0.354	1.58	(0.61, 4.11)	
North America		18/ 19 (94.7)	0.3 (0.1, 0.4)		0.004	3.00	(1.38, 6.53)	
Other		17/ 18 (94.4)	0.2 (0.1, 1.1)		0.056	4.11	(0.86, 19.68)	
Prior inhibitor	CDK4/6	Placebo qd + Fulv	78/160 (48.8)	8.5 (5.4, 20.2)				
	No prior use							
	Prior use		7/ 11 (63.6)	0.7 (0.3, NE)				
	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	138/160 (86.3)	0.4 (0.3, 0.5)		<0.001	3.01	(2.27, 3.99)
Prior use		9/ 9 (100)	0.1 (0.0, 0.3)		0.025	3.86	(1.16, 12.86)	

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

Soc: Gastrointestinal disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
				p-value		95% CI [d]
Lung and/or metastases	Placebo qd + Fulv	45/ 86 (52.3)	6.0 (3.6, 21.2)			
	Present	40/ 85 (47.1)	8.5 (5.4, NE)			
	Absent	73/ 85 (85.9)	0.4 (0.3, 0.9)	<0.001	2.94	(2.00, 4.32)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	74/ 84 (88.1)	0.3 (0.2, 0.5)	<0.001	3.17	(2.14, 4.70)
Visceral disease	Placebo qd + Fulv	39/ 72 (54.2)	6.0 (2.5, 21.2)			
	Present	46/ 99 (46.5)	8.5 (5.4, NE)			
	No	65/ 76 (85.5)	0.4 (0.3, 1.0)	<0.001	2.79	(1.85, 4.23)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	82/ 93 (88.2)	0.3 (0.2, 0.5)	<0.001	3.18	(2.20, 4.61)

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_05i.sas@@/main/1 05AUG20:09:07

Final

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

Table 11.4-5i
Time to first adverse event by SOC and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

Soc: General disorders and administration site conditions

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Log-rank test [a]		Cox model [a]	
			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	42/ 88 (47.7)	12.6 (5.0, 21.9)		
	>= 65 Years		40/ 83 (48.2)	17.3 (2.3, NE)		
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	61/ 95 (64.2)	1.6 (0.8, 9.0)	0.012	1.66 (1.11, 2.47)
	>= 65 Years		50/ 74 (67.6)	1.2 (0.7, 3.8)	0.016	1.67 (1.10, 2.54)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	68/145 (46.9)	14.4 (5.3, 21.9)		
	>= 75 Years		14/ 26 (53.8)	17.3 (0.5, NE)		
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	97/149 (65.1)	1.3 (0.8, 3.3)	<0.001	1.75 (1.28, 2.40)
	>= 75 Years		14/ 20 (70.0)	2.6 (0.5, 17.2)	0.582	1.25 (0.57, 2.74)
	No	Placebo qd + Fulv	63/136 (46.3)	14.4 (5.4, 21.8)		
	Yes		19/ 35 (54.3)	5.0 (1.6, NE)		
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	89/127 (70.1)	1.1 (0.6, 2.6)	<0.001	2.02 (1.46, 2.80)
	Yes		22/ 42 (52.4)	11.1 (1.1, NE)	0.861	1.06 (0.57, 1.96)

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

Soc: General disorders and administration site conditions

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Log-rank test [a]		Cox model [a]	
			Time CI	p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	31/ 70 (44.3)	20.2 (5.0, 27.3)				
First Line Endocrine Resistant	6/ 19 (31.6)	NE (0.5, NE)				
First Line Endocrine Sensitive	11/ 23 (47.8)	12.6 (1.2, 17.3)				
Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	26/ 45 (57.8)	5.3 (1.1, 14.4)				
Second Line (progression following metastatic treatment only)	41/ 68 (60.3)	2.8 (1.0, 12.3)	0.074	1.53	(0.96, 2.46)	
First Line Endocrine Resistant	13/ 20 (65.0)	1.3 (0.7, 18.4)	0.096	2.25	(0.84, 5.98)	
First Line Endocrine Sensitive	17/ 24 (70.8)	0.5 (0.4, 1.9)	0.009	3.01	(1.26, 7.16)	
Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)						

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

Soc: General disorders and administration site conditions

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	29/ 41 (70.7)	0.7 (0.4, 3.2)		0.058	1.68	(0.97, 2.91)
Endocrine status	Second Line (progression following metastatic treatment only)					
	Primary resistant	Placebo qd + 7/ 22 (31.8)	18.4 (18.4, 21.8)			
		Fulv				
	Secondary resistant	68/127 (53.5)	9.2 (3.7, 17.3)			
	Sensitive	6/ 19 (31.6)	NE (0.5, NE)			
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0.8 (0.3, NE)	0.026	3.14	(1.09, 9.06)
	Secondary resistant	82/119 (68.9)	1.6 (0.7, 3.2)	0.004	1.60	(1.16, 2.22)
	Sensitive	13/ 20 (65.0)	1.3 (0.7, 18.4)	0.096	2.25	(0.84, 5.98)
Estr. & Porgest. receptor status	Both positive	Placebo qd + 64/131 (48.9)	14.4 (4.1, 21.8)			
		Fulv				
	Positive Negative	17/ 38 (44.7)	9.2 (1.6, NE)			
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1.9 (1.0, 3.9)	0.001	1.71	(1.23, 2.39)
	Positive Negative	32/ 46 (69.6)	0.7 (0.5, 3.8)	0.009	2.24	(1.20, 4.19)
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + 35/ 83 (42.2)	21.8 (5.6, NE)			
		Fulv				
	Neoadjuvant	11/ 22 (50.0)	3.7 (1.1, NE)			
	No Prior Use	35/ 65 (53.8)	14.4 (1.4, 20.2)			

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

Soc: General disorders and administration site conditions

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]
						p-value	Hazard ratio [c]
Line of adv. anti-cancer treatment	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	51/ 78 (65.4)	1.9 (0.8, 9.0)		0.002	1.93 (1.25, 2.97)
	Neoadjuvant		15/ 24 (62.5)	0.9 (0.4, NE)		0.386	1.42 (0.65, 3.13)
	No Prior Use		45/ 67 (67.2)	1.2 (0.5, 3.2)		0.022	1.69 (1.07, 2.68)
	First Line	Placebo qd + Fulv	37/ 89 (41.6)	21.8 (5.4, NE)			
Presence of liver metastases	Second Line		44/ 81 (54.3)	6.5 (1.8, 14.4)			
	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	54/ 88 (61.4)	2.4 (1.1, 12.3)		0.011	1.72 (1.13, 2.62)
	Second Line		55/ 79 (69.6)	0.9 (0.5, 3.2)		0.005	1.77 (1.18, 2.66)
	No	Placebo qd + Fulv	54/118 (45.8)	18.4 (9.2, 23.6)			
Presence of lung Metastases	Yes		28/ 53 (52.8)	3.8 (1.4, 12.6)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	75/120 (62.5)	1.7 (0.9, 11.1)		0.001	1.75 (1.23, 2.49)
	Yes		36/ 49 (73.5)	1.1 (0.5, 2.8)		0.033	1.71 (1.04, 2.81)
	No	Placebo qd + Fulv	51/103 (49.5)	9.4 (3.8, 21.9)			
	Yes		31/ 68 (45.6)	17.2 (5.6, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	70/112 (62.5)	1.6 (1.0, 9.0)		0.020	1.53 (1.06, 2.20)
	Yes		41/ 57 (71.9)	0.8 (0.5, 3.8)		0.001	2.17 (1.35, 3.50)

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

Soc: General disorders and administration site conditions

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Number of metastatic sites	< 3	56/112 (50.0)	17.3 (5.0, 21.9)			
	>= 3	26/ 59 (44.1)	14.4 (2.8, NE)			
	< 3	74/121 (61.2)	2.4 (1.0, 11.1)	0.026	1.48	(1.04, 2.10)
	>= 3	37/ 48 (77.1)	0.7 (0.5, 2.8)	<0.001	2.52	(1.50, 4.23)
PIK4CA Mutation by location	Exon 20	37/ 80 (46.3)	14.4 (2.8, NE)			
	Exon 9	39/ 77 (50.6)	9.2 (3.8, 20.2)			
	Exon 20	63/ 92 (68.5)	1.1 (0.6, 4.1)	0.001	1.97	(1.30, 3.00)
	Exon 9	41/ 68 (60.3)	2.6 (1.0, 12.3)	0.077	1.48	(0.95, 2.31)
Progesterone receptor status	Negative	17/ 38 (44.7)	9.2 (1.6, NE)			
	Positive	64/131 (48.9)	14.4 (4.1, 21.8)			
	Negative	32/ 46 (69.6)	0.7 (0.5, 3.8)	0.009	2.24	(1.20, 4.19)
	Positive	78/120 (65.0)	1.9 (1.0, 4.1)	0.003	1.66	(1.19, 2.32)
Prior Tamoxifen Use	No	52/110 (47.3)	18.4 (3.7, 27.3)			
	Yes	30/ 61 (49.2)	12.6 (4.1, 20.2)			
	No	72/109 (66.1)	1.1 (0.7, 2.8)	0.001	1.79	(1.25, 2.57)

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

Soc: General disorders and administration site conditions

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]		Cox model [a]	
			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
PTEN loss of expression	Yes	39/ 60 (65.0)	2.8 (0.7, 11.1)	0.130	1.45	(0.90, 2.34)
	No	77/156 (49.4)	12.6 (5.3, 21.8)			
Race Group 1	Yes	4/ 14 (28.6)	NE (1.2, NE)	<0.001	1.69	(1.26, 2.27)
	No	108/163 (66.3)	1.3 (0.8, 2.8)			
Race Group 1	Yes	3/ 6 (50.0)	12.3 (0.5, 12.3)	0.174	3.19	(0.56, 18.00)
	Asian	18/ 40 (45.0)	23.6 (5.6, NE)			
Race Group 1	Other	7/ 20 (35.0)	20.2 (1.6, NE)	0.002	2.65	(1.41, 4.97)
	White	54/108 (50.0)	5.3 (3.4, 18.4)			
Region 1	Asian	25/ 34 (73.5)	0.7 (0.3, 3.2)	0.011	4.30	(1.27, 14.53)
	Other	10/ 17 (58.8)	5.6 (0.1, NE)			
Region 1	White	75/117 (64.1)	1.7 (0.9, 3.9)	0.051	1.41	(0.99, 2.01)
	Asia	18/ 38 (47.4)	14.4 (5.6, NE)			
Region 1	Europe	39/ 86 (45.3)	5.4 (3.4, NE)	0.007	2.37	(1.25, 4.48)
	Latin America	4/ 17 (23.5)	21.9 (12.6, NE)			
Region 1	North America	19/ 24 (79.2)	1.2 (0.8, 4.1)	0.007	2.37	(1.25, 4.48)
	Other	2/ 6 (33.3)	17.2 (5.3, 17.2)			
Region 1	Asia	23/ 32 (71.9)	0.7 (0.3, 3.2)	0.007	2.37	(1.25, 4.48)
	Other	2/ 6 (33.3)	17.2 (5.3, 17.2)			

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

Soc: General disorders and administration site conditions

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
				p-value		95% CI [d]
	Europe	56/ 86 (65.1)	1.7 (0.9, 5.6)	0.025	1.60	(1.06, 2.42)
	Latin America	7/ 14 (50.0)	4.1 (0.6, NE)	0.007	7.34	(1.43, 37.54)
	North America	13/ 19 (68.4)	1.6 (0.2, 20.2)	0.849	1.08	(0.50, 2.31)
	Other	12/ 18 (66.7)	0.4 (0.1, NE)	0.074	5.42	(0.68, 42.90)
Prior inhibitor	CDK4/6 No prior use	76/160 (47.5)	14.4 (5.4, 21.8)			
	Placebo qd + Fulv					
	Prior use	6/ 11 (54.5)	1.4 (0.3, NE)			
	No prior use	106/160 (66.3)	1.6 (0.9, 3.2)	<0.001	1.76	(1.31, 2.36)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv					
Lung and/or Liver metastases	Prior use	5/ 9 (55.6)	0.8 (0.1, NE)	0.617	1.33	(0.40, 4.46)
	Absent	41/ 86 (47.7)	17.3 (3.8, NE)			
Placebo qd + Fulv						
	Present	41/ 85 (48.2)	12.6 (5.3, 20.2)			
	Absent	51/ 85 (60.0)	1.9 (1.0, 12.3)	0.063	1.47	(0.97, 2.22)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv					
Visceral disease	Present	60/ 84 (71.4)	0.9 (0.5, 2.8)	<0.001	2.01	(1.35, 3.00)
	No	34/ 72 (47.2)	17.3 (4.1, NE)			
Placebo qd + Fulv						
	Yes	48/ 99 (48.5)	12.6 (3.8, 20.2)			
	No	44/ 76 (57.9)	2.8 (1.0, 20.2)	0.144	1.39	(0.89, 2.19)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv					
	Yes	67/ 93 (72.0)	0.9 (0.5, 2.4)	<0.001	2.02	(1.38, 2.94)

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_05i.sas@@/main/1 05AUG20:09:07

Final

Table 11.4-5i
Time to first adverse event by SOC and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

Soc: Immune system disorders								
Subgroup		Events/N (%)	Median (95% CI) (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	1/ 88 (1.1)	NE (38.7, NE)				
	>= 65 Years		1/ 83 (1.2)	NE (NE, NE)				
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 95 (5.3)	NE (NE, NE)	0.191	3.83	(0.44, 33.34)	
	>= 65 Years		5/ 74 (6.8)	NE (27.6, NE)	0.085	5.41	(0.63, 46.55)	
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	2/145 (1.4)	NE (38.7, NE)				
	>= 75 Years		0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)				
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/149 (6.7)	NE (NE, NE)	0.057	3.95	(0.86, 18.17)	
	>= 75 Years		0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)				
	No	Placebo qd + Fulv	0/136 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Yes		2/ 35 (5.7)	38.7 (38.7, NE)				
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/127 (5.5)	NE (NE, NE)	0.009	2.89E7	(0.00, NE)	
	Yes		3/ 42 (7.1)	NE (35.0, NE)	0.994	1.01	(0.17, 6.13)	

Soc: Immune system disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
ECOG performance status	0	2/113 (1.8)	NE (38.7, NE)			
	1	0/ 57 (0.0)	NE (NE, NE)			
	0	9/112 (8.0)	NE (NE, NE)	0.043	4.29	(0.92, 19.91)
	1	1/ 56 (1.8)	NE (NE, NE)	0.266	1.02E8	(0.00, NE)
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	1/ 70 (1.4)	38.7 (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	1/ 19 (5.3)	NE (17.2, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	2/ 68 (2.9)	NE (NE, NE)	0.791	1.40	(0.12, 16.44)
	First Line Endocrine Sensitive	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)	0.651	1.73	(0.16, 19.15)

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

Soc: Immune system disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)				
	6/ 41 (14.6)	35.0 (27.6, NE)		0.009	1.06E8	(0.00, NE)
Endocrine status	Primary resistant	Placebo qd + Fulv	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Secondary resistant		1/127 (0.8)	38.7 (NE, NE)		
	Sensitive		1/ 19 (5.3)	NE (17.2, NE)		
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 23 (4.3)	NE (NE, NE)		
	Secondary resistant		6/119 (5.0)	NE (NE, NE)	0.115	4.77 (0.56, 40.41)
	Sensitive		2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)	0.651	1.73 (0.16, 19.15)
Estr. & Porgest. receptor status	Both positive	Placebo qd + Fulv	2/131 (1.5)	NE (38.7, NE)		
	Positive Negative		0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/118 (8.5)	NE (NE, NE)	0.033	4.53 (0.99, 20.81)
	Positive Negative		0/ 46 (0.0)	NE (NE, NE)		

Soc: Immune system disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% CI) (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	1/ 83 (1.2)	NE (38.7, NE)			
	Neoadjuvant		0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use		1/ 65 (1.5)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 78 (6.4)	NE (NE, NE)	0.210	3.64	(0.42, 31.64)
Line of adv. anti-cancer treatment	Neoadjuvant		1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)	0.355	6.96E7	(0.00, NE)
	No Prior Use		4/ 67 (6.0)	NE (NE, NE)	0.167	4.21	(0.46, 38.18)
	First Line	Placebo qd + Fulv	2/ 89 (2.2)	NE (38.7, NE)			
	Second Line		0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)			
Presence of liver metastases	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 88 (4.5)	NE (NE, NE)	0.404	2.03	(0.37, 11.12)
	Second Line		6/ 79 (7.6)	NE (35.0, NE)	0.032	7.06E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	2/118 (1.7)	NE (38.7, NE)			
	Yes		0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)			
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/120 (6.7)	NE (NE, NE)	0.098	3.46	(0.73, 16.46)
	Yes		2/ 49 (4.1)	NE (16.7, NE)	0.265	5.4E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	2/103 (1.9)	NE (38.7, NE)			
	Yes		0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)			

Soc: Immune system disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/112 (4.5)	NE (NE, NE)		0.586	1.58	(0.30, 8.33)
	Yes		5/ 57 (8.8)	NE (NE, NE)		0.017	3.38E7	(0.00, NE)
	< 3	Placebo qd + Fulv	2/112 (1.8)	NE (38.7, NE)				
PIK4CA Mutation by location	>= 3		0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)		0.150	2.97	(0.63, 14.08)
	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/121 (6.6)	NE (NE, NE)		0.114	1.03E8	(0.00, NE)
	>= 3	Placebo qd + Fulv	2/ 48 (4.2)	NE (16.7, NE)				
PIK3CA Mutation	Exon 20		2/ 80 (2.5)	NE (38.7, NE)		0.455	1.93	(0.34, 11.09)
	Exon 9		0/ 77 (0.0)	NE (NE, NE)		0.026	8.06E7	(0.00, NE)
	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 92 (4.3)	NE (NE, NE)		0.157	2.19E8	(0.00, NE)
	Exon 9 E542K	Placebo qd + Fulv	5/ 68 (7.4)	NE (35.0, NE)		0.104	7.14E7	(0.00, NE)
	E545X H1047X E542K		0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)		0.455	1.93	(0.34, 11.09)
	E545X H1047X	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 20 (10.0)	35.0 (16.7, 35.0)				
	E545X H1047X		3/ 45 (6.7)	NE (NE, NE)				
			4/ 92 (4.3)	NE (NE, NE)				

Soc: Immune system disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/131 (1.5)	NE (38.7, NE)			
Prior Tamoxifen Use	Negative	Placebo qd + Fulv	0/ 46 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/120 (8.3)	NE (NE, NE)	0.036	4.46	(0.97, 20.50)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + Fulv	1/110 (0.9)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 61 (1.6)	38.7 (NE, NE)	0.029	7.29	(0.90, 59.35)
Race Group 1	No	Placebo qd + Fulv	7/109 (6.4)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 60 (5.0)	NE (NE, NE)	0.823	1.30	(0.13, 13.07)
Other White	No	Placebo qd + Fulv	2/156 (1.3)	NE (38.7, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)	0.040	4.33	(0.95, 19.84)
Asian	No	Placebo qd + Fulv	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 40 (2.5)	NE (17.2, NE)			
White	No	Placebo qd + Fulv	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/108 (0.9)	NE (38.7, NE)			

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

Soc: Immune system disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Log-rank	Cox model [a]	
					test [a]	Hazard	95% CI [d]
				Time	p-value	ratio [c]	
				CI	--	--	--
Region 1	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 34 (2.9)	NE (NE, NE)	1.000	1.00	(0.06, 15.99)
	Other		1/ 17 (5.9)	NE (27.6, NE)	0.317	24E10	(0.00, NE)
	White		8/117 (6.8)	NE (NE, NE)	0.063	5.75	(0.72, 46.30)
	Asia	Placebo qd + Fulv	1/ 38 (2.6)	NE (17.2, NE)			
	Europe		1/ 86 (1.2)	NE (38.7, NE)			
	Latin America		0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)			
	North America		0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other		0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 32 (3.1)	NE (NE, NE)	1.000	1.00	(0.06, 15.99)
	Europe		5/ 86 (5.8)	NE (NE, NE)	0.145	4.33	(0.50, 37.23)
Prior inhibitor	CDK4/6		1/ 14 (7.1)	35.0 (NE, NE)	0.157	619E9	(0.00, NE)
	No prior use	Placebo qd + Fulv	2/160 (1.3)	NE (38.7, NE)	0.170	8.51E7	(0.00, NE)
	Prior use		0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)	0.655	3.24E7	(0.00, NE)
	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/160 (5.6)	NE (NE, NE)	0.067	3.80	(0.82, 17.66)
	Prior use		1/ 9 (11.1)	NE (0.8, NE)	0.264	1.03E8	(0.00, NE)

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

Soc: Immune system disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Lung and/or metastases	Placebo qd + Fulv	2/ 86 (2.3)	NE (38.7, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 85 (0.0)	NE (NE, NE)	0.639	1.50	(0.27, 8.25)
Visceral disease	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 85 (4.7)	NE (NE, NE)	0.014	2.99E7	(0.00, NE)
	Placebo qd + Fulv	6/ 84 (7.1)	NE (NE, NE)	0.919	0.91	(0.15, 5.62)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 72 (2.8)	NE (38.7, NE)	0.018	2.79E7	(0.00, NE)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 99 (0.0)	NE (NE, NE)			

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_05i.sas@@/main/1 05AUG20:09:07

Final

Table 11.4-5i
Time to first adverse event by SOC and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Log-rank test [a]		Cox model [a]	
			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	24/ 88 (27.3)	NE (NE, NE)		
	>= 65 Years		22/ 83 (26.5)	NE (10.2, NE)		
	< 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	75/ 95 (78.9)	0.5 (0.4, 1.0)	<0.001	4.96 (3.09, 7.96)
	>= 65 Years		62/ 74 (83.8)	0.3 (0.3, 0.8)	<0.001	6.60 (3.93, 11.07)
Bone lesions only	No	Placebo qd + Fulv	37/136 (27.2)	NE (NE, NE)		
	Yes		9/ 35 (25.7)	NE (9.7, NE)		
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	106/127 (83.5)	0.4 (0.3, 0.5)	<0.001	5.91 (4.02, 8.69)
	Yes		31/ 42 (73.8)	1.9 (0.5, 3.7)	<0.001	4.54 (2.14, 9.67)
ECOG performance status	0	Placebo qd + Fulv	26/113 (23.0)	NE (NE, NE)		
	1		19/ 57 (33.3)	NE (6.4, NE)		
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	90/112 (80.4)	0.5 (0.4, 1.0)	<0.001	6.13 (3.93, 9.56)
	1		46/ 56 (82.1)	0.3 (0.3, 0.9)	<0.001	4.61 (2.63, 8.08)

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	21/ 70 (30.0)	NE (9.3, NE)				
First Line Endocrine Resistant	3/ 19 (15.8)	NE (NE, NE)				
First Line Endocrine Sensitive	6/ 23 (26.1)	NE (8.3, NE)				
Second Line (progression following (neo)adjuvant/metast atic treatment)	12/ 45 (26.7)	NE (9.7, NE)				
Second Line (progression following metastatic treatment only)	58/ 68 (85.3)	0.5 (0.3, 1.0)		<0.001	5.87	(3.44, 9.99)
First Line Endocrine Resistant	16/ 20 (80.0)	0.5 (0.3, 1.6)		<0.001	8.69	(2.51, 30.15)
First Line Endocrine Sensitive	21/ 24 (87.5)	0.3 (0.3, 0.9)		<0.001	7.89	(2.67, 23.35)
Second Line (progression following (neo)adjuvant/metast atic treatment)						

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
				p-value		95% CI [d]
	36/ 41 (87.8)	0.3 (0.3, 0.5)		<0.001	7.95	(3.83, 16.49)
Endocrine status	Second Line (progression following metastatic treatment only)					
	Primary resistant	Placebo qd + Fulv	7/ 22 (31.8)	9.3 (5.0, NE)		
	Secondary resistant		36/127 (28.3)	NE (NE, NE)		
	Sensitive		3/ 19 (15.8)	NE (NE, NE)		
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	17/ 23 (73.9)	0.5 (0.3, 1.0)	0.006	3.36 (1.36, 8.30)
	Secondary resistant		98/119 (82.4)	0.5 (0.3, 1.0)	<0.001	5.29 (3.57, 7.82)
	Sensitive		16/ 20 (80.0)	0.5 (0.3, 1.6)	<0.001	8.69 (2.51, 30.15)
Estr. & Porgest. receptor status	Both positive	Placebo qd + Fulv	38/131 (29.0)	NE (NE, NE)		
	Positive Negative		8/ 38 (21.1)	NE (NE, NE)		
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	94/118 (79.7)	0.4 (0.3, 0.5)	<0.001	4.90 (3.33, 7.20)
	Positive Negative		40/ 46 (87.0)	0.7 (0.3, 1.4)	<0.001	9.31 (4.06, 21.34)
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	23/ 83 (27.7)	NE (11.4, NE)		
	Neoadjuvant		8/ 22 (36.4)	NE (1.4, NE)		
	No Prior Use		15/ 65 (23.1)	NE (NE, NE)		

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time	Log-rank	Hazard	Cox model [a]
					CI	test [a]	ratio [c]	95% CI [d]
					p-value			
Line of adv. anti-cancer treatment	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	64/ 78 (82.1)	0.5 (0.3, 1.0)		<0.001	5.88	(3.52, 9.81)
	Neoadjuvant		19/ 24 (79.2)	0.7 (0.3, 6.5)		0.015	2.75	(1.18, 6.40)
	No Prior Use		54/ 67 (80.6)	0.5 (0.3, 1.0)		<0.001	7.27	(4.02, 13.13)
	First Line	Placebo qd + Fulv	24/ 89 (27.0)	NE (NE, NE)				
	Second Line		21/ 81 (25.9)	NE (NE, NE)				
Presence of liver metastases	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	74/ 88 (84.1)	0.5 (0.3, 1.0)		<0.001	6.36	(3.90, 10.36)
	Second Line		63/ 79 (79.7)	0.4 (0.3, 0.5)		<0.001	5.87	(3.51, 9.83)
	No	Placebo qd + Fulv	36/118 (30.5)	NE (NE, NE)				
	Yes		10/ 53 (18.9)	NE (NE, NE)				
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	95/120 (79.2)	0.5 (0.4, 1.0)		<0.001	4.52	(3.05, 6.70)
Presence of lung Metastases	Yes		42/ 49 (85.7)	0.4 (0.3, 0.5)		<0.001	9.36	(4.62, 18.99)
	No	Placebo qd + Fulv	27/103 (26.2)	NE (NE, NE)				
	Yes		19/ 68 (27.9)	NE (NE, NE)				
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	89/112 (79.5)	0.5 (0.3, 1.0)		<0.001	5.31	(3.43, 8.24)
	Yes		48/ 57 (84.2)	0.5 (0.3, 0.8)		<0.001	6.03	(3.43, 10.62)

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

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
				p-value		95% CI [d]
Number of metastatic sites	< 3	29/112 (25.9)	NE (NE, NE)			
	>= 3	17/ 59 (28.8)	NE (9.2, NE)			
	< 3	99/121 (81.8)	0.5 (0.3, 0.9)	<0.001	6.14	(4.01, 9.42)
	>= 3	38/ 48 (79.2)	0.5 (0.3, 1.0)	<0.001	5.55	(2.95, 10.43)
PIK4CA Mutation by location	Exon 20	23/ 80 (28.8)	NE (10.2, NE)			
	Exon 9	21/ 77 (27.3)	NE (11.4, NE)			
	Exon 20	78/ 92 (84.8)	0.4 (0.3, 0.6)	<0.001	6.30	(3.86, 10.28)
PIK3CA Mutation	Exon 9	52/ 68 (76.5)	0.5 (0.5, 1.6)	<0.001	4.67	(2.77, 7.85)
	E542K	11/ 29 (37.9)	NE (4.2, NE)			
	E545X	7/ 43 (16.3)	NE (NE, NE)			
	H1047X	23/ 80 (28.8)	NE (10.2, NE)			
	E542K	12/ 20 (60.0)	5.5 (0.3, 27.6)	0.135	1.92	(0.82, 4.54)
	E545X	37/ 45 (82.2)	0.5 (0.4, 1.0)	<0.001	12.53	(4.87, 32.25)
	H1047X	78/ 92 (84.8)	0.4 (0.3, 0.6)	<0.001	6.30	(3.86, 10.28)
Progesterone receptor status	Negative	8/ 38 (21.1)	NE (NE, NE)			
	Positive	38/131 (29.0)	NE (NE, NE)			

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
					p-value		95% CI [d]
PTEN loss of expression	Negative	Alpelisib 300mg qd + Fulv	40/ 46 (87.0)	0.7 (0.3, 1.4)	<0.001	9.31	(4.06, 21.34)
	Positive		96/120 (80.0)	0.4 (0.3, 0.5)	<0.001	4.95	(3.37, 7.27)
	No	Placebo qd + Fulv	45/156 (28.8)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 14 (7.1)	NE (11.4, NE)	<0.001	4.90	(3.47, 6.93)
Race Group 1	No		131/163 (80.4)	0.5 (0.3, 0.9)	<0.001	4.90	(3.47, 6.93)
	Yes		6/ 6 (100)	0.5 (0.3, 5.5)	<0.001	1.39E9	(0.00, NE)
	Asian	Placebo qd + Fulv	8/ 40 (20.0)	NE (NE, NE)			
	Other		6/ 20 (30.0)	NE (5.0, NE)			
Prior inhibitor	White		30/108 (27.8)	NE (10.2, NE)			
	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	32/ 34 (94.1)	0.3 (0.3, 0.5)	<0.001	10.39	(4.64, 23.26)
	Other		15/ 17 (88.2)	0.3 (0.3, 1.0)	<0.001	16.50	(3.52, 77.37)
	White		90/117 (76.9)	0.8 (0.4, 1.4)	<0.001	4.53	(2.97, 6.89)
	CDK4/6 No prior use	Placebo qd + Fulv	42/160 (26.3)	NE (NE, NE)			
	Prior use		4/ 11 (36.4)	NE (0.5, NE)			
Prior inhibitor	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	130/160 (81.3)	0.5 (0.3, 0.8)	<0.001	5.78	(4.05, 8.25)
	Prior use		7/ 9 (77.8)	0.5 (0.3, NE)	0.139	2.47	(0.71, 8.60)

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Lung and/or metastases	24/ 86 (27.9)	NE (11.4, NE)				
	22/ 85 (25.9)	NE (NE, NE)				
	68/ 85 (80.0)	0.5 (0.3, 1.4)		<0.001	4.99	(3.11, 8.03)
	69/ 84 (82.1)	0.4 (0.3, 0.5)		<0.001	6.01	(3.68, 9.83)
Visceral disease	20/ 72 (27.8)	NE (11.4, NE)				
	26/ 99 (26.3)	NE (NE, NE)				
	60/ 76 (78.9)	0.7 (0.3, 2.8)		<0.001	5.15	(3.07, 8.65)
	77/ 93 (82.8)	0.5 (0.3, 0.5)		<0.001	5.88	(3.73, 9.27)

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_05i.sas@@/main/1 05AUG20:09:07

Final

Table 11.4-5i
Time to first adverse event by SOC and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a] p-value	Hazard ratio [c]	Cox model [a] 95% CI [d]
Soc: Nervous system disorders							
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	24/ 88 (27.3)	NE (8.4, NE)			
	>= 65 Years		24/ 83 (28.9)	NE (9.6, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	48/ 95 (50.5)	7.4 (4.4, 25.2)	0.020	1.79	(1.09, 2.95)
	>= 65 Years		27/ 74 (36.5)	14.7 (8.1, NE)	0.473	1.23	(0.70, 2.13)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	41/145 (28.3)	NE (16.9, NE)			
	>= 75 Years		7/ 26 (26.9)	NE (4.3, NE)			
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	69/149 (46.3)	12.1 (7.1, 25.2)	0.016	1.60	(1.08, 2.36)
	>= 75 Years		6/ 20 (30.0)	NE (5.6, NE)	0.778	1.21	(0.40, 3.67)
	No	Placebo qd + Fulv	33/136 (24.3)	NE (NE, NE)			
	Yes		15/ 35 (42.9)	9.6 (1.8, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	52/127 (40.9)	17.1 (8.8, NE)	0.019	1.68	(1.08, 2.60)
	Yes		23/ 42 (54.8)	5.8 (3.7, NE)	0.549	1.22	(0.64, 2.35)

Soc: Nervous system disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
ECOG performance status	0	31/113 (27.4)	NE (NE, NE)			
	1	17/ 57 (29.8)	NE (8.4, NE)			
	0	46/112 (41.1)	23.2 (8.8, NE)	0.106	1.46	(0.92, 2.31)
	1	29/ 56 (51.8)	7.1 (5.0, NE)	0.056	1.81	(0.98, 3.36)
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	21/ 70 (30.0)	NE (5.5, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	6/ 19 (31.6)	NE (4.5, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	3/ 23 (13.0)	NE (16.9, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	16/ 45 (35.6)	NE (5.7, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	28/ 68 (41.2)	NE (6.5, NE)	0.369	1.30	(0.73, 2.29)
	First Line Endocrine Sensitive	9/ 20 (45.0)	17.1 (5.8, NE)	0.541	1.38	(0.49, 3.91)

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

Soc: Nervous system disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
				p-value		95% CI [d]
	11/ 24 (45.8)	14.7 (0.6, NE)		0.027	3.99	(1.08, 14.79)
	21/ 41 (51.2)	7.5 (4.3, 23.2)		0.343	1.37	(0.69, 2.71)
Endocrine status	6/ 22 (27.3)	NE (5.0, NE)				
	36/127 (28.3)	NE (16.9, NE)				
	6/ 19 (31.6)	NE (4.5, NE)				
	8/ 23 (34.8)	12.1 (3.7, 23.2)		0.686	0.79	(0.25, 2.52)
	54/119 (45.4)	8.8 (5.4, NE)		0.012	1.70	(1.11, 2.60)
	9/ 20 (45.0)	17.1 (5.8, NE)		0.541	1.38	(0.49, 3.91)
Estr. & Porgest. receptor status	39/131 (29.8)	NE (16.9, NE)				
	9/ 38 (23.7)	NE (7.3, NE)				
	54/118 (45.8)	12.1 (5.6, NE)		0.022	1.62	(1.07, 2.45)
	18/ 46 (39.1)	17.1 (6.5, NE)		0.453	1.37	(0.60, 3.12)

Alpelisib (Piqray®)

Seite 1597 von 2085

Soc: Nervous system disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	21/ 83 (25.3)	NE (16.9, NE)			
	Neoadjuvant		4/ 22 (18.2)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use		23/ 65 (35.4)	NE (5.7, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	35/ 78 (44.9)	17.1 (5.8, NE)	0.030	1.80	(1.05, 3.10)
Line of adv. anti-cancer treatment	Neoadjuvant		9/ 24 (37.5)	10.0 (7.4, NE)	0.529	1.47	(0.44, 4.85)
	No Prior Use		31/ 67 (46.3)	12.1 (5.0, NE)	0.360	1.29	(0.75, 2.23)
	First Line	Placebo qd + Fulv	27/ 89 (30.3)	NE (7.3, NE)			
	Second Line		20/ 81 (24.7)	NE (16.9, NE)			
Presence of liver metastases	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	37/ 88 (42.0)	17.1 (7.4, NE)	0.298	1.30	(0.79, 2.14)
	Second Line		36/ 79 (45.6)	12.1 (5.4, NE)	0.017	1.93	(1.11, 3.35)
	No	Placebo qd + Fulv	36/118 (30.5)	NE (NE, NE)			
	Yes		12/ 53 (22.6)	NE (8.4, NE)			
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	60/120 (50.0)	9.1 (5.8, 23.2)	0.013	1.68	(1.11, 2.54)
	Yes		15/ 49 (30.6)	NE (8.1, NE)	0.639	1.20	(0.55, 2.61)
	No	Placebo qd + Fulv	32/103 (31.1)	NE (9.6, NE)			
	Yes		16/ 68 (23.5)	NE (8.4, NE)			

Soc: Nervous system disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
						p-value		95% CI [d]
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	53/112 (47.3)	9.1 (5.8, NE)		0.115	1.42	(0.91, 2.21)
	Yes		22/ 57 (38.6)	17.1 (7.4, NE)		0.099	1.71	(0.90, 3.26)
	< 3	Placebo qd + Fulv	38/112 (33.9)	NE (8.4, NE)				
PIK4CA Mutation by location	>= 3		10/ 59 (16.9)	NE (NE, NE)		0.122	1.38	(0.92, 2.09)
	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	58/121 (47.9)	10.0 (5.8, 25.2)		0.045	2.24	(1.00, 5.05)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	17/ 48 (35.4)	NE (7.4, NE)				
PIK3CA Mutation	Exon 9		21/ 77 (27.3)	NE (8.4, NE)		0.401	1.24	(0.75, 2.07)
	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	39/ 92 (42.4)	14.7 (7.1, NE)		0.110	1.58	(0.90, 2.77)
	Exon 9 E542K	Placebo qd + Fulv	30/ 68 (44.1)	12.1 (6.5, NE)				
	E545X H1047X		6/ 29 (20.7)	NE (NE, NE)				
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	11/ 43 (25.6)	NE (8.4, NE)		0.311	1.78	(0.58, 5.50)
	E545X H1047X		25/ 80 (31.3)	NE (8.4, NE)				
	E542K		7/ 20 (35.0)	NE (3.8, NE)				
	E545X H1047X		22/ 45 (48.9)	12.1 (4.4, NE)		0.057	2.01	(0.96, 4.17)
			39/ 92 (42.4)	14.7 (7.1, NE)		0.401	1.24	(0.75, 2.07)

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

Soc: Nervous system disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	9/ 38 (23.7)	NE (7.3, NE)			
	Positive	39/131 (29.8)	NE (16.9, NE)			
Prior Tamoxifen Use	Negative	18/ 46 (39.1)	17.1 (6.5, NE)	0.453	1.37	(0.60, 3.12)
	Positive	55/120 (45.8)	12.1 (5.6, NE)	0.023	1.61	(1.07, 2.44)
	No	35/110 (31.8)	NE (9.6, NE)			
	Yes	13/ 61 (21.3)	NE (16.9, NE)			
PTEN loss of expression	No	47/109 (43.1)	12.9 (5.6, NE)	0.146	1.38	(0.89, 2.15)
	Yes	28/ 60 (46.7)	14.7 (7.1, NE)	0.087	1.78	(0.91, 3.48)
	No	45/156 (28.8)	NE (16.9, NE)			
	Yes	3/ 14 (21.4)	NE (2.1, NE)			
Region 1	No	72/163 (44.2)	12.9 (7.4, NE)	0.023	1.54	(1.06, 2.23)
	Yes	3/ 6 (50.0)	6.5 (0.4, NE)	0.382	2.16	(0.37, 12.48)
	Asia	6/ 38 (15.8)	NE (NE, NE)			
	Europe	22/ 86 (25.6)	NE (8.4, NE)			
	Latin America	5/ 17 (29.4)	NE (5.7, NE)			
	North America	13/ 24 (54.2)	5.5 (0.9, NE)			

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

Soc: Nervous system disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Other	2/ 6 (33.3)	NE (1.0, NE)				
Asia	16/ 32 (50.0)	12.1 (3.7, NE)		0.001	4.39	(1.67, 11.56)
Europe	38/ 86 (44.2)	9.1 (5.6, NE)		0.081	1.60	(0.94, 2.71)
Latin America	4/ 14 (28.6)	NE (6.5, NE)		0.913	0.93	(0.23, 3.76)
North America	10/ 19 (52.6)	14.7 (1.6, 23.2)		0.695	0.82	(0.34, 1.94)
Other	7/ 18 (38.9)	NE (1.8, NE)		0.894	0.89	(0.17, 4.77)
Prior inhibitor						
CDK4/6						
No prior use	45/160 (28.1)	NE (NE, NE)				
Prior use	3/ 11 (27.3)	NE (0.5, NE)				
No prior use	70/160 (43.8)	12.9 (7.4, NE)		0.017	1.57	(1.08, 2.29)
Prior use	5/ 9 (55.6)	23.2 (0.1, 23.2)		0.604	1.44	(0.31, 6.64)
Lung and/or Liver metastases						
Absent	26/ 86 (30.2)	NE (9.6, NE)				
Present	22/ 85 (25.9)	NE (8.4, NE)				
Absent	42/ 85 (49.4)	8.8 (5.6, NE)		0.059	1.59	(0.97, 2.60)
Present	33/ 84 (39.3)	17.1 (8.1, NE)		0.121	1.53	(0.89, 2.64)
Visceral disease						
No	25/ 72 (34.7)	NE (8.4, NE)				
Yes	23/ 99 (23.2)	NE (16.9, NE)				

Soc: Nervous system disorders

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	38/ 76 (50.0)	8.8 (5.8, NE)		0.230	1.36	(0.82, 2.26)
Yes		37/ 93 (39.8)	17.1 (8.1, NE)		0.037	1.74	(1.03, 2.94)

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_05i.sas@@/main/1 05AUG20:09:07

Final

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

Table 11.4-5i
Time to first adverse event by SOC and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

TTAEPSYC								
Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	10/ 88 (11.4)	NE (NE, NE)				
	>= 65 Years		8/ 83 (9.6)	NE (NE, NE)				
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/ 95 (15.8)	NE (NE, NE)		0.756	1.14	(0.50, 2.57)
	>= 65 Years		20/ 74 (27.0)	30.8 (17.2, NE)		0.008	2.92	(1.27, 6.73)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	15/145 (10.3)	NE (NE, NE)				
	>= 75 Years		3/ 26 (11.5)	NE (NE, NE)				
ECOG performance status	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	32/149 (21.5)	NE (NE, NE)		0.049	1.85	(0.99, 3.44)
	1		3/ 20 (15.0)	17.2 (5.6, NE)		0.544	1.65	(0.32, 8.35)
	0	Placebo qd + Fulv	12/113 (10.6)	NE (NE, NE)				
	1		6/ 57 (10.5)	NE (NE, NE)				
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	22/112 (19.6)	NE (30.8, NE)		0.157	1.67	(0.81, 3.43)
	1		12/ 56 (21.4)	NE (NE, NE)		0.186	1.92	(0.72, 5.15)

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

TTAEPSYC

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	7/ 70 (10.0)	NE (NE, NE)				
First Line Endocrine Resistant	7/ 70 (10.0)	NE (NE, NE)				
First Line Endocrine Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
Second Line (progression following (neo)adjuvant/metast atic treatment)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)				
Second Line (progression following metastatic treatment only)	9/ 45 (20.0)	NE (12.1, NE)				
First Line Endocrine Resistant	14/ 68 (20.6)	NE (NE, NE)		0.175	1.86	(0.75, 4.63)
First Line Endocrine Sensitive	5/ 20 (25.0)	NE (12.8, NE)		0.017	9.47E7	(0.00, NE)
Second Line (progression following (neo)adjuvant/metast atic treatment)	7/ 24 (29.2)	NE (2.7, NE)		0.005	9.56E7	(0.00, NE)

TTAEPSYC

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	5/ 41 (12.2)	NE (15.9, NE)		0.161	0.43	(0.13, 1.44)
Endocrine status	Second Line (progression following metastatic treatment only)	Primary resistant	Placebo qd + Fulv	1/ 22 (4.5)	NE (NE, NE)	
	Secondary resistant	Sensitive		17/127 (13.4)	NE (NE, NE)	
	Primary resistant		Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 23 (26.1)	15.9 (14.5, 19.3)	0.149 4.56 (0.49, 42.71)
	Secondary resistant			22/119 (18.5)	NE (NE, NE)	0.419 1.30 (0.69, 2.45)
	Sensitive			0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)	
Estr. & Porgest. receptor status	Both positive		Placebo qd + Fulv	5/ 20 (25.0)	NE (12.8, NE)	0.017 9.47E7 (0.00, NE)
	Both positive			12/131 (9.2)	NE (NE, NE)	
	Positive Negative			4/ 38 (10.5)	NE (NE, NE)	
	Both positive		Alpelisib 300mg qd + Fulv	26/118 (22.0)	NE (30.8, NE)	0.024 2.18 (1.09, 4.38)
	Positive Negative			9/ 46 (19.6)	NE (12.9, NE)	0.381 1.71 (0.51, 5.75)
Prior chemotherapy use	Adjuvant		Placebo qd + Fulv	9/ 83 (10.8)	NE (NE, NE)	
	Neoadjuvant			1/ 22 (4.5)	NE (NE, NE)	
	No Prior Use			8/ 65 (12.3)	NE (NE, NE)	

TTAEPSYC

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Line of adv. anti-cancer treatment	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	18/ 78 (23.1)	NE (24.2, NE)		0.047	2.30	(0.99, 5.34)
	Neoadjuvant		4/ 24 (16.7)	NE (30.8, NE)		0.334	2.90	(0.30, 27.98)
	No Prior Use		13/ 67 (19.4)	NE (15.9, NE)		0.342	1.54	(0.63, 3.80)
	First Line	Placebo qd + Fulv	7/ 89 (7.9)	NE (NE, NE)				
	Second Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	19/ 88 (21.6)	NE (30.8, NE)		0.039	2.43	(1.02, 5.82)
Presence of liver metastases	Second Line		15/ 79 (19.0)	NE (24.2, NE)		0.408	1.41	(0.62, 3.19)
	No	Placebo qd + Fulv	15/118 (12.7)	NE (NE, NE)				
	Yes		3/ 53 (5.7)	NE (NE, NE)				
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	25/120 (20.8)	NE (30.8, NE)		0.222	1.49	(0.78, 2.85)
Presence of lung Metastases	Yes		10/ 49 (20.4)	NE (12.9, NE)		0.033	3.69	(1.01, 13.43)
	No	Placebo qd + Fulv	13/103 (12.6)	NE (NE, NE)				
	Yes		5/ 68 (7.4)	NE (NE, NE)				
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	28/112 (25.0)	NE (24.2, NE)		0.079	1.80	(0.93, 3.48)
	Yes		7/ 57 (12.3)	NE (30.8, NE)		0.433	1.60	(0.49, 5.16)

TTAEPSYC						Log-rank test [a]		Cox model [a]
				Median (95% months) [b]	Time CI	p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Subgroup		Events/N (%)						
Number of metastatic sites	< 3	14/112 (12.5)	Placebo qd + Fulv	NE (NE, NE)				
	>= 3	4/ 59 (6.8)		NE (NE, NE)				
PIK4CA Mutation by location	< 3	26/121 (21.5)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	NE (30.8, NE)		0.224	1.50	(0.77, 2.90)
	>= 3	9/ 48 (18.8)		NE (NE, NE)		0.080	2.78	(0.85, 9.18)
	Exon 20	8/ 80 (10.0)	Placebo qd + Fulv	NE (NE, NE)				
	Exon 9	8/ 77 (10.4)		NE (NE, NE)				
PIK3CA Mutation	Exon 20	19/ 92 (20.7)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	NE (19.3, NE)		0.163	1.81	(0.78, 4.21)
	Exon 9	12/ 68 (17.6)		NE (24.2, NE)		0.541	1.34	(0.53, 3.39)
	E542K	2/ 29 (6.9)	Placebo qd + Fulv	NE (NE, NE)				
	E545X	5/ 43 (11.6)		NE (NE, NE)				
	H1047X	8/ 80 (10.0)		NE (NE, NE)				
	E542K	5/ 20 (25.0)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	NE (12.9, NE)		0.205	2.90	(0.52, 16.20)
Progesterone receptor status	E545X	7/ 45 (15.6)		NE (NE, NE)		0.868	1.11	(0.34, 3.63)
	H1047X	19/ 92 (20.7)		NE (19.3, NE)		0.163	1.81	(0.78, 4.21)
	Negative	4/ 38 (10.5)	Placebo qd + Fulv	NE (NE, NE)				
	Positive	12/131 (9.2)		NE (NE, NE)				

TTAEPSYC					Log-rank test [a]		Cox model [a]	
				Median (95% months) [b]	Time CI	--	--	
Subgroup			Events/N (%)			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Prior Tamoxifen Use	Negative	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 46 (19.6)	NE (12.9, NE)		0.381	1.71	(0.51, 5.75)
	Positive		26/120 (21.7)	NE (30.8, NE)		0.027	2.15	(1.08, 4.31)
	No	Placebo qd + Fulv	11/110 (10.0)	NE (NE, NE)				
PTEN loss of expression	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 61 (11.5)	NE (NE, NE)		0.162	1.70	(0.80, 3.61)
	No		18/109 (16.5)	NE (NE, NE)		0.177	1.87	(0.74, 4.67)
	No	Placebo qd + Fulv	17/156 (10.9)	NE (NE, NE)				
Race Group 1	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 14 (7.1)	NE (NE, NE)		0.046	1.81	(1.00, 3.26)
	Asian		34/163 (20.9)	NE (30.8, NE)		0.922	0.87	(0.05, 15.38)
	Other	Placebo qd + Fulv	1/ 6 (16.7)	NE (5.4, NE)				
	White		2/ 40 (5.0)	NE (NE, NE)				
	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)		0.501	1.83	(0.31, 11.02)
	Other		14/108 (13.0)	NE (NE, NE)				
	White		4/ 34 (11.8)	NE (30.8, NE)		0.186	0.00	(0.00, NE)
	Other		0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)		0.053	1.86	(0.98, 3.51)
	White		31/117 (26.5)	NE (19.3, NE)				

TTAEPSYC				Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a] -- p-value	Hazard ratio [c]	Cox model [a] -- 95% CI [d]
Subgroup									
Region 1	Asia	Placebo	qd +	2/ 38 (5.3)	NE (NE, NE)				
		Fulv							
	Europe			10/ 86 (11.6)	NE (NE, NE)				
	Latin America			2/ 17 (11.8)	NE (10.0, NE)				
	North America			4/ 24 (16.7)	NE (12.9, NE)				
	Other			0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Asia	Alpelisib		4/ 32 (12.5)	NE (30.8, NE)		0.518	1.79	(0.30, 10.78)
		300mg qd + Fulv							
	Europe			17/ 86 (19.8)	NE (NE, NE)		0.324	1.48	(0.68, 3.25)
	Latin America			2/ 14 (14.3)	NE (12.9, NE)		0.891	1.15	(0.16, 8.45)
	North America			8/ 19 (42.1)	15.9 (2.7, NE)		0.104	2.69	(0.78, 9.31)
	Other			4/ 18 (22.2)	NE (NE, NE)		0.372	1.42E7	(0.00, NE)
Prior inhibitor	CDK4/6	Placebo	qd +	17/160 (10.6)	NE (NE, NE)				
		Fulv							
				1/ 11 (9.1)	NE (NE, NE)				
		Alpelisib		31/160 (19.4)	NE (NE, NE)		0.083	1.68	(0.93, 3.05)
		300mg qd + Fulv							
				4/ 9 (44.4)	15.9 (0.0, NE)		0.178	4.19	(0.43, 40.47)
Lung and/or metastases	Liver	Placebo	qd +	13/ 86 (15.1)	NE (NE, NE)				
		Fulv							
				5/ 85 (5.9)	NE (NE, NE)				
		Alpelisib		19/ 85 (22.4)	NE (NE, NE)		0.389	1.36	(0.67, 2.77)
		300mg qd + Fulv							

TTAEPSYC

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Visceral disease	Present		16/ 84 (19.0)	NE (17.2, NE)		0.027	2.98	(1.08, 8.27)
	No	Placebo qd + Fulv	11/ 72 (15.3)	NE (NE, NE)				
	Yes		7/ 99 (7.1)	NE (NE, NE)				
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	19/ 76 (25.0)	NE (24.2, NE)	0.311	1.47	(0.69, 3.13)	
	Yes		16/ 93 (17.2)	NE (30.8, NE)	0.051	2.39	(0.97, 5.87)	

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_05i.sas@@/main/1 05AUG20:09:07

Final

Table 11.4-5i
Time to first adverse event by SOC and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	21/ 88 (23.9)	NE (27.5, NE)			
	>= 65 Years		14/ 83 (16.9)	NE (23.5, NE)			
	< 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	65/ 95 (68.4)	0.8 (0.4, 2.1)	<0.001	4.23	(2.57, 6.95)
	>= 65 Years		60/ 74 (81.1)	0.5 (0.4, 1.0)	<0.001	9.39	(5.18, 17.03)
Age Group 2	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	33/145 (22.8)	NE (27.5, NE)			
	>= 75 Years		2/ 26 (7.7)	NE (NE, NE)			
	< 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	111/149 (74.5)	0.5 (0.4, 1.2)	<0.001	5.29	(3.57, 7.83)
	>= 75 Years		14/ 20 (70.0)	0.5 (0.4, 1.8)	<0.001	14.67	(3.27, 65.86)
Bone lesions only	No	Placebo qd + Fulv	24/136 (17.6)	NE (NE, NE)			
	Yes		11/ 35 (31.4)	NE (17.5, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	89/127 (70.1)	0.8 (0.5, 1.4)	<0.001	6.33	(4.02, 9.98)
	Yes		36/ 42 (85.7)	0.4 (0.4, 0.6)	<0.001	5.13	(2.58, 10.20)

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
ECOG performance status	0	26/113 (23.0)	NE (27.5, NE)			
	1	9/ 57 (15.8)	NE (NE, NE)			
	0	83/112 (74.1)	0.5 (0.4, 0.8)	<0.001	5.44	(3.48, 8.51)
	1	41/ 56 (73.2)	1.0 (0.5, 2.4)	<0.001	7.36	(3.54, 15.31)
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	13/ 70 (18.6)	NE (23.5, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	5/ 19 (26.3)	NE (6.0, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	3/ 23 (13.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	13/ 45 (28.9)	NE (12.0, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	44/ 68 (64.7)	1.0 (0.5, 2.8)	<0.001	5.61	(2.99, 10.54)
	First Line Endocrine Sensitive	18/ 20 (90.0)	0.4 (0.4, 1.3)	<0.001	6.91	(2.51, 19.02)

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

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
				p-value		95% CI [d]
	19/ 24 (79.2)	0.5 (0.4, 2.0)		<0.001	8.81	(2.58, 30.04)
	32/ 41 (78.0)	0.5 (0.4, 0.7)		<0.001	4.56	(2.29, 9.08)
Endocrine status	Primary resistant	23.5 (23.5, NE)				
	Secondary resistant	NE (27.5, NE)				
	Sensitive	NE (6.0, NE)				
	Primary resistant	0.8 (0.4, NE)		0.002	6.03	(1.69, 21.59)
	Secondary resistant	0.5 (0.4, 1.4)		<0.001	5.69	(3.65, 8.86)
	Sensitive	0.4 (0.4, 1.3)		<0.001	6.91	(2.51, 19.02)
Estr. & Porgest. receptor status	Both positive	NE (27.5, NE)				
	Positive Negative	NE (7.9, NE)				
	Both positive	0.8 (0.5, 1.8)		<0.001	5.74	(3.67, 8.95)
	Positive Negative	0.4 (0.4, 0.6)		<0.001	7.31	(3.22, 16.58)

Alpelisib (Piqray®)

Seite 1613 von 2085

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Prior chemotherapy use	17/ 83 (20.5)	NE (23.5, NE)				
Adjuvant	17/ 83 (20.5)	NE (23.5, NE)				
Neoadjuvant	2/ 22 (9.1)	NE (NE, NE)				
No Prior Use	16/ 65 (24.6)	NE (NE, NE)				
Adjuvant	54/ 78 (69.2)	1.0 (0.4, 2.2)		<0.001	5.32	(3.06, 9.24)
Neoadjuvant	18/ 24 (75.0)	0.4 (0.4, 10.2)		<0.001	11.74	(2.70, 51.17)
No Prior Use	53/ 67 (79.1)	0.5 (0.4, 1.0)		<0.001	5.47	(3.10, 9.67)
Line of adv. anti-cancer treatment	18/ 89 (20.2)	NE (27.5, NE)				
First Line	18/ 89 (20.2)	NE (27.5, NE)				
Second Line	16/ 81 (19.8)	NE (NE, NE)				
First Line	62/ 88 (70.5)	0.8 (0.4, 1.9)		<0.001	5.60	(3.29, 9.55)
Second Line	61/ 79 (77.2)	0.5 (0.4, 1.0)		<0.001	7.42	(4.16, 13.24)
Presence of liver metastases	28/118 (23.7)	NE (27.5, NE)				
No	28/118 (23.7)	NE (27.5, NE)				
Yes	7/ 53 (13.2)	NE (NE, NE)				
No	87/120 (72.5)	0.5 (0.4, 1.4)		<0.001	5.11	(3.32, 7.86)
Yes	38/ 49 (77.6)	0.5 (0.4, 1.2)		<0.001	9.49	(4.21, 21.40)
Presence of lung Metastases	25/103 (24.3)	NE (23.5, NE)				
No	25/103 (24.3)	NE (23.5, NE)				
Yes	10/ 68 (14.7)	NE (NE, NE)				

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]
						p-value	Hazard ratio [c]
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	85/112 (75.9)	0.5 (0.4, 1.0)		<0.001	5.05 (3.22, 7.93)
	Yes		40/ 57 (70.2)	1.0 (0.4, 1.9)		<0.001	8.72 (4.21, 18.07)
	< 3	Placebo qd + Fulv	26/112 (23.2)	NE (23.5, NE)			
PIK4CA Mutation by location	>= 3		9/ 59 (15.3)	NE (NE, NE)			
	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	88/121 (72.7)	0.6 (0.4, 1.4)		<0.001	5.15 (3.30, 8.02)
	>= 3	Placebo qd + Fulv	37/ 48 (77.1)	0.5 (0.4, 1.0)		<0.001	10.96 (4.85, 24.76)
PIK3CA Mutation	Exon 9		13/ 77 (16.9)	NE (23.5, NE)			
	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	71/ 92 (77.2)	0.5 (0.4, 1.0)		<0.001	5.61 (3.32, 9.49)
	Exon 9		47/ 68 (69.1)	0.8 (0.5, 2.4)		<0.001	7.05 (3.77, 13.17)
E542K	E542K	Placebo qd + Fulv	5/ 29 (17.2)	NE (23.5, NE)			
	E545X		4/ 43 (9.3)	NE (NE, NE)			
	H1047X		19/ 80 (23.8)	NE (NE, NE)			
E542K	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	11/ 20 (55.0)	2.0 (0.3, NE)		0.002	4.72 (1.59, 13.98)
	E545X		33/ 45 (73.3)	0.8 (0.5, 2.6)		<0.001	14.52 (5.07, 41.57)
	H1047X		71/ 92 (77.2)	0.5 (0.4, 1.0)		<0.001	5.61 (3.32, 9.49)

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

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + 8/ 38 (21.1)	Fulv	NE (7.9, NE)			
	Positive	27/131 (20.6)		NE (27.5, NE)			
Prior Tamoxifen Use	Negative	Alpelisib 38/ 46 (82.6)	300mg qd + Fulv	0.4 (0.4, 0.6)	<0.001	7.31	(3.22, 16.58)
	Positive	84/120 (70.0)		1.0 (0.5, 1.9)	<0.001	5.68	(3.64, 8.86)
	No	Placebo qd + 27/110 (24.5)	Fulv	NE (23.5, NE)			
	Yes	8/ 61 (13.1)		NE (NE, NE)			
PTEN loss of expression	No	Alpelisib 78/109 (71.6)	300mg qd + Fulv	0.5 (0.4, 1.4)	<0.001	4.46	(2.86, 6.97)
	Yes	47/ 60 (78.3)		0.6 (0.4, 1.4)	<0.001	10.55	(4.94, 22.54)
	No	Placebo qd + 35/156 (22.4)	Fulv	NE (27.5, NE)			
	Yes	0/ 14 (0.0)		NE (NE, NE)			
Race Group 1	No	Alpelisib 123/163 (75.5)	300mg qd + Fulv	0.5 (0.4, 1.0)	<0.001	5.79	(3.96, 8.47)
	Yes	2/ 6 (33.3)		NE (0.4, NE)	0.221	1.3E8	(0.00, NE)
	Asian	Placebo qd + 10/ 40 (25.0)	Fulv	NE (27.5, NE)			
	Other White	2/ 20 (10.0)		NE (NE, NE)			
		21/108 (19.4)		NE (NE, NE)			

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

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]	
				p-value		95% CI [d]	
Region 1	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	30/ 34 (88.2)	0.4 (0.3, 0.5)	<0.001	11.89	(4.81, 29.39)
	Other		11/ 17 (64.7)	1.9 (0.4, 30.4)	0.002	8.04	(1.73, 37.32)
	White		83/117 (70.9)	0.6 (0.5, 1.8)	<0.001	5.64	(3.48, 9.14)
	Asia	Placebo qd + Fulv	10/ 38 (26.3)	NE (27.5, NE)			
	Europe		11/ 86 (12.8)	NE (NE, NE)			
	Latin America		3/ 17 (17.6)	NE (5.4, NE)			
	North America		9/ 24 (37.5)	23.5 (3.6, 23.5)			
	Other		2/ 6 (33.3)	NE (0.1, NE)			
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	28/ 32 (87.5)	0.4 (0.3, 0.5)	<0.001	11.01	(4.43, 27.41)
	Europe		61/ 86 (70.9)	0.8 (0.5, 1.8)	<0.001	8.67	(4.54, 16.54)
Prior inhibitor	CDK4/6		7/ 14 (50.0)	NE (0.4, NE)	0.097	3.06	(0.77, 12.13)
	No prior use	Placebo qd + Fulv	16/ 19 (84.2)	0.5 (0.4, 2.6)	0.002	3.81	(1.57, 9.26)
	Prior use		13/ 18 (72.2)	1.4 (0.4, 4.1)	0.342	2.08	(0.44, 9.73)
	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	31/160 (19.4)	NE (27.5, NE)			
	Prior use		4/ 11 (36.4)	NE (0.1, NE)			
	No prior use		117/160 (73.1)	0.5 (0.5, 1.1)	<0.001	6.35	(4.26, 9.47)
	Prior use		8/ 9 (88.9)	0.4 (0.3, 2.4)	0.056	3.17	(0.93, 10.79)

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Lung and/or metastases	22/ 86 (25.6)	NE (23.5, NE)				
	13/ 85 (15.3)	NE (NE, NE)				
	65/ 85 (76.5)	0.5 (0.4, 1.0)		<0.001	5.01	(3.07, 8.17)
	60/ 84 (71.4)	0.8 (0.5, 1.6)		<0.001	7.63	(4.17, 13.96)
Visceral disease	19/ 72 (26.4)	NE (23.5, NE)				
	16/ 99 (16.2)	NE (NE, NE)				
	58/ 76 (76.3)	0.5 (0.4, 1.0)		<0.001	4.75	(2.81, 8.02)
	67/ 93 (72.0)	0.8 (0.5, 1.4)		<0.001	7.79	(4.42, 13.74)

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_05i.sas@@/main/1 05AUG20:09:07

Final

Table 11.4-5i
Time to first adverse event by SOC and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

Soc: Investigations						Log-rank test [a]		Cox model [a]
				Median (95% months) [b]	Time CI)	p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Subgroup		Events/N (%)						
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	23/ 88 (26.1)	36.8 (18.4, NE)				
	>= 65 Years		21/ 83 (25.3)	NE (NE, NE)				
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	46/ 95 (48.4)	15.7 (4.4, NE)		0.009	1.95	(1.17, 3.23)
	>= 65 Years		47/ 74 (63.5)	5.6 (1.8, 7.5)		<0.001	3.14	(1.87, 5.28)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	39/145 (26.9)	36.8 (18.4, NE)				
	>= 75 Years		5/ 26 (19.2)	NE (NE, NE)				
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	81/149 (54.4)	6.5 (4.0, 15.7)		<0.001	2.32	(1.58, 3.40)
	>= 75 Years		12/ 20 (60.0)	7.0 (0.5, NE)		0.008	3.78	(1.31, 10.88)
	No	Placebo qd + Fulv	35/136 (25.7)	NE (18.4, NE)				
	Yes		9/ 35 (25.7)	36.8 (18.2, NE)				
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	72/127 (56.7)	5.6 (2.8, 8.3)		<0.001	2.63	(1.75, 3.95)
	Yes		21/ 42 (50.0)	12.0 (4.4, NE)		0.052	2.14	(0.98, 4.67)

Soc: Investigations

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
ECOG performance status	0	Placebo qd + Fulv	28/113 (24.8)	36.8 (18.4, NE)			
	1		15/ 57 (26.3)	NE (21.4, NE)			
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	59/112 (52.7)	7.4 (4.6, 24.0)	<0.001	2.56	(1.62, 4.02)
	1		34/ 56 (60.7)	4.4 (1.4, 9.2)	<0.001	3.21	(1.70, 6.04)
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + Fulv	21/ 70 (30.0)	36.8 (17.5, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive		3/ 19 (15.8)	NE (9.2, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)		4/ 23 (17.4)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)		12/ 45 (26.7)	18.2 (11.7, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	37/ 68 (54.4)	7.1 (3.7, 27.6)	0.002	2.32	(1.35, 3.98)
	First Line Endocrine Sensitive		11/ 20 (55.0)	6.5 (1.8, NE)	0.014	4.41	(1.21, 16.01)

Soc: Investigations

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
				p-value		95% CI [d]
	12/ 24 (50.0)	8.1 (1.7, NE)		0.068	2.82	(0.89, 8.94)
	27/ 41 (65.9)	4.0 (1.4, 8.3)		0.002	2.80	(1.40, 5.61)
Prior chemotherapy use	26/ 83 (31.3)	36.8 (17.5, NE)				
	3/ 22 (13.6)	NE (18.4, NE)				
	15/ 65 (23.1)	NE (18.2, NE)				
	46/ 78 (59.0)	5.6 (1.4, 12.0)		<0.001	2.31	(1.42, 3.75)
	9/ 24 (37.5)	27.6 (4.5, NE)		0.286	2.02	(0.54, 7.56)
	38/ 67 (56.7)	5.6 (2.8, 24.0)		<0.001	3.32	(1.79, 6.18)
Line of adv. anti-cancer treatment	24/ 89 (27.0)	NE (21.4, NE)				
	19/ 81 (23.5)	NE (18.2, NE)				
	48/ 88 (54.5)	7.0 (4.5, 15.7)		<0.001	2.47	(1.51, 4.04)
	44/ 79 (55.7)	5.6 (2.8, 18.6)		<0.001	2.58	(1.50, 4.44)

Alpelisib (Piqray®)

Seite 1621 von 2085

Soc: Investigations

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Presence of liver metastases	No	Placebo qd + Fulv	32/118 (27.1)	36.8 (18.4, NE)			
	Yes		12/ 53 (22.6)	NE (11.1, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	62/120 (51.7)	8.3 (5.6, 24.0)	<0.001	2.14	(1.39, 3.28)
Presence of lung Metastases	Yes		31/ 49 (63.3)	3.7 (1.4, 5.6)	<0.001	3.46	(1.76, 6.77)
	No	Placebo qd + Fulv	22/103 (21.4)	36.8 (18.4, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	64/112 (57.1)	5.6 (3.7, 12.0)	<0.001	3.03	(1.86, 4.92)
Number of metastatic sites	< 3	Placebo qd + Fulv	29/ 57 (50.9)	7.5 (3.7, NE)	0.019	1.93	(1.11, 3.38)
	>= 3		16/ 59 (27.1)	NE (9.2, NE)			
	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	66/121 (54.5)	7.0 (3.7, 18.6)	<0.001	2.66	(1.70, 4.14)
PIK4CA Mutation by location	>= 3		27/ 48 (56.3)	5.6 (2.8, 8.3)	0.005	2.40	(1.28, 4.49)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	23/ 80 (28.8)	36.8 (17.5, NE)			
	Exon 9		18/ 77 (23.4)	NE (18.4, NE)			
	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	48/ 92 (52.2)	7.0 (4.4, NE)	0.004	2.07	(1.26, 3.42)

Soc: Investigations

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
				p-value		95% CI [d]
PIK3CA Mutation	Exon 9 E542K	41/ 68 (60.3)	4.5 (1.9, 12.0)	<0.001	3.29	(1.87, 5.79)
	Placebo qd + Fulv	10/ 29 (34.5)	NE (11.1, NE)			
	E545X H1047X E542K	6/ 43 (14.0)	NE (NE, NE)	0.337	1.57	(0.62, 3.93)
Prior Tamoxifen Use	H1047X E542K	23/ 80 (28.8)	36.8 (17.5, NE)	<0.001	6.40	(2.62, 15.64)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/ 20 (50.0)	12.0 (1.0, 27.6)			
	E545X H1047X No	29/ 45 (64.4)	3.7 (1.8, 9.2)	0.004	2.07	(1.26, 3.42)
PTEN loss of expression	Yes No	48/ 92 (52.2)	7.0 (4.4, NE)	<0.001	2.29	(1.48, 3.55)
	Placebo qd + Fulv	32/110 (29.1)	NE (17.5, NE)			
	Yes No	12/ 61 (19.7)	36.8 (18.4, 36.8)	<0.001	3.08	(1.59, 5.98)
Race Group 1	Yes No	59/109 (54.1)	5.6 (3.7, 9.2)	<0.001	2.52	(1.74, 3.66)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 14 (14.3)	NE (NE, NE)			
	Yes No	34/ 60 (56.7)	7.4 (2.8, 27.6)	0.401	3.46	(0.17, 70.85)
Race Group 1	Yes Asian	41/156 (26.3)	36.8 (21.4, NE)	<0.001	2.52	(1.74, 3.66)
	Placebo qd + Fulv	9/ 40 (22.5)	NE (17.5, NE)			

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

Soc: Investigations

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
				p-value		95% CI [d]
Region 1	Other	7/ 20 (35.0)	NE (1.9, NE)			
	White	25/108 (23.1)	36.8 (18.4, NE)			
	Asian	Alpelisib 19/ 34 (55.9)	4.1 (1.4, NE)	0.003	3.29	(1.42, 7.59)
		300mg qd + Fulv				
	Other	8/ 17 (47.1)	NE (0.5, NE)	0.401	1.59	(0.53, 4.80)
	White	65/117 (55.6)	7.1 (4.5, 12.0)	<0.001	2.62	(1.65, 4.17)
	Asia	Placebo qd + 8/ 38 (21.1)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	Europe	25/ 86 (29.1)	36.8 (18.2, NE)			
	Latin America	5/ 17 (29.4)	NE (11.7, NE)			
North America	6/ 24 (25.0)	17.5 (NE, NE)				
Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
Asia	Alpelisib 18/ 32 (56.3)	4.1 (1.4, NE)	0.003	3.52	(1.45, 8.51)	
	300mg qd + Fulv					
Prior inhibitor	Europe	42/ 86 (48.8)	8.3 (5.6, 46.3)	0.020	1.79	(1.09, 2.96)
	Latin America	5/ 14 (35.7)	NE (1.0, NE)	0.660	1.34	(0.37, 4.87)
	North America	13/ 19 (68.4)	5.6 (1.0, 24.0)	0.046	2.81	(0.98, 8.12)
	Other	15/ 18 (83.3)	1.2 (0.5, 2.8)	0.006	6.11E7	(0.00, NE)
	CDK4/6 No prior use	Placebo qd + 42/160 (26.3)	36.8 (21.4, NE)			
		Fulv				
	Prior use No prior use	Alpelisib 86/160 (53.8)	7.1 (4.5, 15.7)	<0.001	2.43	(1.67, 3.52)
	300mg qd + Fulv					

Soc: Investigations

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
				p-value		95% CI [d]
Lung and/or Liver metastases	Prior use Absent	7/ 9 (77.8)	2.8 (0.3, NE)	0.034	4.82	(0.98, 23.74)
	Placebo qd + Fulv	20/ 86 (23.3)	36.8 (18.4, NE)			
Visceral disease	Present Absent	24/ 85 (28.2)	NE (11.7, NE)	<0.001	2.45	(1.44, 4.17)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	45/ 85 (52.9)	8.1 (3.7, 27.6)			
	Present No	48/ 84 (57.1)	5.6 (1.7, 8.3)	<0.001	2.59	(1.58, 4.24)
	Placebo qd + Fulv	17/ 72 (23.6)	36.8 (18.4, NE)			
	Yes No	27/ 99 (27.3)	NE (11.7, NE)	0.002	2.41	(1.36, 4.29)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	39/ 76 (51.3)	9.2 (3.7, 46.3)			
Yes	54/ 93 (58.1)	5.6 (2.8, 8.3)	<0.001	2.56	(1.61, 4.08)	

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_05i.sas@@/main/1 05AUG20:09:07

Final

Table 11.4-6i
Time to first grade 3/4 adverse event by SOC and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

Soc: Gastrointestinal disorders					Log-rank test [a]		Cox model [a]	
				Median (95% (months) [b]	Time CI)	p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	2/ 88 (2.3)	NE (NE, NE)				
	>= 65 Years		5/ 83 (6.0)	NE (NE, NE)				
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/ 95 (13.7)	NE (NE, NE)		0.009	5.77	(1.30, 25.64)
	>= 65 Years		13/ 74 (17.6)	NE (NE, NE)		0.024	3.11	(1.10, 8.81)
Bone lesions only	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	6/145 (4.1)	NE (NE, NE)				
	>= 75 Years		1/ 26 (3.8)	NE (20.2, NE)				
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	21/149 (14.1)	NE (NE, NE)		0.009	3.15	(1.27, 7.83)
	>= 75 Years		5/ 20 (25.0)	NE (5.5, NE)		0.007	1.29E8	(0.00, NE)
Bone lesions only	No	Placebo qd + Fulv	5/136 (3.7)	NE (NE, NE)				
	Yes		2/ 35 (5.7)	NE (NE, NE)				
Bone lesions only	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	21/127 (16.5)	NE (NE, NE)		0.001	4.45	(1.67, 11.84)
	Yes		5/ 42 (11.9)	NE (NE, NE)		0.346	2.16	(0.42, 11.15)

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

Soc: Gastrointestinal disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
ECOG performance status	0	Placebo qd + Fulv	4/113 (3.5)	NE (NE, NE)			
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 57 (5.3)	NE (20.2, NE)	0.005	4.21	(1.42, 12.54)
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	17/112 (15.2)	NE (NE, NE)	0.151	2.58	(0.68, 9.90)
Endocr. Status & Line of Therapy	1	Placebo qd + Fulv	9/ 56 (16.1)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + Fulv	3/ 70 (4.3)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive		1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)		0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)		1/ 45 (2.2)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/ 68 (14.7)	NE (NE, NE)	0.058	3.26	(0.89, 11.86)
	First Line Endocrine Sensitive		3/ 20 (15.0)	NE (NE, NE)	0.374	2.69	(0.28, 26.09)

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

Soc: Gastrointestinal disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
				p-value		95% CI [d]
	5/ 24 (20.8)	NE (8.2, NE)		0.033	7.86E7	(0.00, NE)
	6/ 41 (14.6)	NE (NE, NE)		0.038	6.93	(0.83, 57.96)
Endocrine status	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)				
	6/127 (4.7)	NE (NE, NE)				
	1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)				
	2/ 23 (8.7)	NE (8.2, NE)		0.245	7.38E7	(0.00, NE)
	19/119 (16.0)	NE (NE, NE)		0.007	3.29	(1.31, 8.24)
	3/ 20 (15.0)	NE (NE, NE)		0.374	2.69	(0.28, 26.09)
Estr. & Porgest. receptor status	7/131 (5.3)	NE (NE, NE)				
	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				
	15/118 (12.7)	NE (NE, NE)		0.049	2.41	(0.98, 5.95)
	10/ 46 (21.7)	NE (NE, NE)		0.006	6.92E7	(0.00, NE)

Alpelisib (Piqray®)

Seite 1628 von 2085

Soc: Gastrointestinal disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	3/ 83 (3.6)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant		0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use		4/ 65 (6.2)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/ 78 (19.2)	NE (NE, NE)	0.008	4.65	(1.33, 16.20)
Line of adv. anti-cancer treatment	Neoadjuvant		0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use		11/ 67 (16.4)	NE (24.9, NE)	0.019	3.74	(1.15, 12.12)
	First Line	Placebo qd + Fulv	4/ 89 (4.5)	NE (NE, NE)			
	Second Line		2/ 81 (2.5)	NE (NE, NE)			
Presence of liver metastases	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/ 88 (14.8)	NE (NE, NE)	0.036	3.12	(1.02, 9.60)
	Second Line		13/ 79 (16.5)	NE (24.9, NE)	0.007	6.10	(1.37, 27.17)
	No	Placebo qd + Fulv	7/118 (5.9)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)			
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	18/120 (15.0)	NE (NE, NE)	0.037	2.46	(1.02, 5.91)
	Yes		8/ 49 (16.3)	NE (15.4, NE)	0.006	7.69E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	4/103 (3.9)	NE (NE, NE)			
	Yes		3/ 68 (4.4)	NE (NE, NE)			

Soc: Gastrointestinal disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]
						p-value	Hazard ratio [c]
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	19/112 (17.0)	NE (NE, NE)		0.005	4.20 (1.43, 12.40)
	Yes		7/ 57 (12.3)	NE (NE, NE)		0.150	2.60 (0.67, 10.07)
	< 3	Placebo qd + Fulv	5/112 (4.5)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	>= 3		2/ 59 (3.4)	NE (NE, NE)			
	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	19/121 (15.7)	NE (NE, NE)		0.010	3.42 (1.27, 9.16)
	>= 3	Placebo qd + Fulv	7/ 48 (14.6)	NE (14.5, NE)		0.018	8.26 (1.01, 67.22)
PIK3CA Mutation	Exon 9		3/ 77 (3.9)	NE (NE, NE)			
	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/ 92 (17.4)	NE (NE, NE)		0.010	4.40 (1.28, 15.12)
	Exon 9 E542K	Placebo qd + Fulv	10/ 68 (14.7)	NE (24.9, NE)		0.047	3.48 (0.94, 12.86)
PIK3CA Mutation	E545X		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)			
	H1047X		3/ 80 (3.8)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 20 (25.0)	NE (7.0, NE)		0.139	3.36 (0.61, 18.39)
PIK3CA Mutation	E545X		5/ 45 (11.1)	NE (24.9, NE)		0.033	7.33E7 (0.00, NE)
	H1047X		16/ 92 (17.4)	NE (NE, NE)		0.010	4.40 (1.28, 15.12)

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

Soc: Gastrointestinal disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/131 (5.3)	NE (NE, NE)	0.006	6.92E7	(0.00, NE)
Prior Tamoxifen Use	Negative	Placebo qd + Fulv	10/ 46 (21.7)	NE (NE, NE)	0.052	2.39	(0.97, 5.89)
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/120 (12.5)	NE (NE, NE)	0.006	4.16	(1.39, 12.46)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + Fulv	4/110 (3.6)	NE (NE, NE)	0.091	2.93	(0.80, 10.76)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 61 (4.9)	NE (NE, NE)	0.003	3.38	(1.46, 7.82)
Race Group 1	No	Placebo qd + Fulv	16/109 (14.7)	NE (24.9, NE)	0.221	1.3E8	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/ 60 (16.7)	NE (NE, NE)			
Other White	No	Placebo qd + Fulv	7/156 (4.5)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)			
Other White	Yes	Placebo qd + Fulv	1/ 6 (16.7)	NE (1.4, NE)			
	Other	Placebo qd + Fulv	0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)			
Other White	Other	Placebo qd + Fulv	3/ 20 (15.0)	NE (20.2, NE)			
	White	Placebo qd + Fulv	3/108 (2.8)	NE (NE, NE)			

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

Soc: Gastrointestinal disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Region 1	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 34 (14.7)	NE (NE, NE)		0.013	1.02E8	(0.00, NE)
	Other		2/ 17 (11.8)	NE (NE, NE)		0.594	0.61	(0.10, 3.80)
	White		19/117 (16.2)	NE (NE, NE)		0.004	5.03	(1.48, 17.15)
	Asia	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Europe		5/ 86 (5.8)	NE (NE, NE)				
	Latin America		1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)				
	North America		1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)				
	Other		0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 32 (12.5)	NE (NE, NE)		0.025	1.03E8	(0.00, NE)
	Europe		12/ 86 (14.0)	NE (NE, NE)		0.132	2.19	(0.77, 6.25)
Prior inhibitor	Latin America		0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)		0.232	0.00	(0.00, NE)
	North America		4/ 19 (21.1)	NE (7.0, NE)		0.493	2.19	(0.22, 21.55)
	Other		6/ 18 (33.3)	NE (4.2, NE)		0.147	4.25E7	(0.00, NE)
	CDK4/6 No prior use	Placebo qd + Fulv	6/160 (3.8)	NE (NE, NE)				
	Prior use		1/ 11 (9.1)	NE (NE, NE)				
	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	25/160 (15.6)	NE (NE, NE)		<0.001	4.11	(1.69, 10.03)
	Prior use		1/ 9 (11.1)	NE (7.0, NE)		0.860	0.77	(0.05, 13.24)

Soc: Gastrointestinal disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Lung and/or metastases	Placebo qd + Fulv	5/ 86 (5.8)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 85 (2.4)	NE (NE, NE)	0.042	2.77	(0.99, 7.70)
Visceral disease	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/ 85 (16.5)	NE (NE, NE)	0.009	5.76	(1.29, 25.75)
	Placebo qd + Fulv	12/ 84 (14.3)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 72 (5.6)	NE (NE, NE)	0.065	2.79	(0.90, 8.69)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 99 (3.0)	NE (NE, NE)	0.005	5.00	(1.43, 17.47)

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_06i.sas@@/main/1 05AUG20:09:43

Final

Table 11.4-6i
Time to first grade 3/4 adverse event by SOC and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

Soc: General disorders and administration site conditions

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	0/ 88 (0.0)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years		1/ 83 (1.2)	NE (NE, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 95 (6.3)	NE (NE, NE)	0.023	2.59E7	(0.00, NE)
	>= 65 Years		8/ 74 (10.8)	NE (NE, NE)	0.016	8.45	(1.06, 67.74)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	0/145 (0.0)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years		1/ 26 (3.8)	NE (20.2, NE)			
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/149 (8.1)	NE (NE, NE)	<0.001	2.76E7	(0.00, NE)
	>= 75 Years		2/ 20 (10.0)	17.2 (17.2, NE)	0.203	4.50	(0.37, 54.06)
	No	Placebo qd + Fulv	1/136 (0.7)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/127 (10.2)	NE (NE, NE)	0.001	13.37	(1.75, 102.34)
	Yes		1/ 42 (2.4)	NE (NE, NE)	0.358	2.53E7	(0.00, NE)

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

Soc: General disorders and administration site conditions

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
ECOG performance status	0	NE (NE, NE)				
	1	NE (20.2, NE)				
	0	NE (NE, NE)		<0.001	2.97E7	(0.00, NE)
	1	NE (NE, NE)		0.368	2.74	(0.28, 26.78)
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	NE (NE, NE)				
	First Line Endocrine Sensitive	NE (NE, NE)				
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	NE (NE, NE)				
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	NE (NE, NE)				
	First Line Endocrine Resistant	NE (NE, NE)		0.027	7.40	(0.92, 59.49)
	First Line Endocrine Sensitive	NE (NE, NE)				

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

Soc: General disorders and administration site conditions

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
				p-value		95% CI [d]
Endocrine status	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)	0.371	6.56E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	5/ 41 (12.2)	NE (NE, NE)	0.019	8.9E7	(0.00, NE)
	Primary resistant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant	1/127 (0.8)	NE (NE, NE)			
	Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Primary resistant	3/ 23 (13.0)	NE (NE, NE)	0.038	1.24E8	(0.00, NE)
	Secondary resistant	11/119 (9.2)	NE (NE, NE)	0.004	11.16	(1.44, 86.56)
	Sensitive	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Both positive	1/131 (0.8)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
Estr. & Porgest. receptor status	Both positive	10/118 (8.5)	NE (NE, NE)	0.006	10.32	(1.32, 80.73)
	Positive Negative	4/ 46 (8.7)	NE (NE, NE)	0.072	6.62E7	(0.00, NE)

Alpelisib (Piqray®)

Seite 1636 von 2085

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

Soc: General disorders and administration site conditions

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant		0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use		1/ 65 (1.5)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 78 (5.1)	NE (NE, NE)	0.059	7.31E7	(0.00, NE)
Line of adv. anti-cancer treatment	Neoadjuvant		2/ 24 (8.3)	NE (NE, NE)	0.238	5.98E7	(0.00, NE)
	No Prior Use		8/ 67 (11.9)	NE (NE, NE)	0.006	11.50	(1.37, 96.85)
	First Line	Placebo qd + Fulv	1/ 89 (1.1)	NE (NE, NE)			
	Second Line		0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)			
Presence of liver metastases	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 88 (9.1)	NE (NE, NE)	0.025	7.54	(0.94, 60.40)
	Second Line		6/ 79 (7.6)	NE (NE, NE)	0.014	8.08E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	1/118 (0.8)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)			
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/120 (8.3)	NE (NE, NE)	0.008	9.70	(1.24, 75.78)
	Yes		4/ 49 (8.2)	NE (NE, NE)	0.040	3.16E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	0/103 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		1/ 68 (1.5)	NE (NE, NE)			

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

Soc: General disorders and administration site conditions

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/112 (5.4)	NE (NE, NE)		0.016	2.84E7	(0.00, NE)
	Yes		8/ 57 (14.0)	NE (NE, NE)		0.013	8.84	(1.10, 70.69)
	< 3	Placebo qd + Fulv	1/112 (0.9)	NE (NE, NE)				
PIK4CA Mutation by location	>= 3		0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)		0.056	6.02	(0.74, 49.03)
	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/121 (5.8)	NE (NE, NE)		0.004	9.68E7	(0.00, NE)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	7/ 48 (14.6)	NE (NE, NE)				
PIK3CA Mutation	Exon 9		1/ 77 (1.3)	NE (NE, NE)		0.010	2.49E7	(0.00, NE)
	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 92 (8.7)	NE (NE, NE)		0.146	4.43	(0.49, 39.69)
	Exon 9		4/ 68 (5.9)	NE (NE, NE)				
	E542K	Placebo qd + Fulv	1/ 29 (3.4)	NE (20.2, NE)		0.317	0.00	(0.00, NE)
	E545X		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)				
	H1047X		0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)				
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)		0.105	7.1E7	(0.00, NE)
	E545X		3/ 45 (6.7)	NE (NE, NE)		0.010	2.49E7	(0.00, NE)
	H1047X		8/ 92 (8.7)	NE (NE, NE)				

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

Soc: General disorders and administration site conditions

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/131 (0.8)	NE (NE, NE)	0.072	6.62E7	(0.00, NE)
Prior Tamoxifen Use	Negative	Placebo qd + Fulv	4/ 46 (8.7)	NE (NE, NE)	0.006	10.15	(1.30, 79.43)
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/120 (8.3)	NE (NE, NE)	<0.001	3.11E7	(0.00, NE)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + Fulv	0/110 (0.0)	NE (NE, NE)	0.551	1.98	(0.20, 19.57)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 61 (1.6)	NE (NE, NE)	0.001	13.06	(1.72, 99.36)
Race Group 1	No	Placebo qd + Fulv	3/ 60 (5.0)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/163 (8.6)	NE (NE, NE)			
Other White	Asian	Placebo qd + Fulv	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other White	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)			
			1/ 20 (5.0)	NE (20.2, NE)			
			0/108 (0.0)	NE (NE, NE)			

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

Soc: General disorders and administration site conditions

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Region 1	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 34 (8.8)	NE (NE, NE)		0.060	9.66E7	(0.00, NE)
	Other		1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)		0.850	1.31	(0.08, 21.47)
	White		10/117 (8.5)	NE (NE, NE)		0.004	2.48E7	(0.00, NE)
	Asia	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Europe		1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE)				
	Latin America		0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)				
	North America		0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Other		0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 32 (6.3)	NE (NE, NE)		0.119	1.01E8	(0.00, NE)
	Europe		10/ 86 (11.6)	NE (NE, NE)		0.013	8.77	(1.12, 68.81)
Prior inhibitor	CDK4/6		1/ 14 (7.1)	NE (NE, NE)		0.403	5.9E7	(0.00, NE)
	No prior use	Placebo qd + Fulv	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)		0.705	1.1E7	(0.00, NE)
	Prior use		1/ 18 (5.6)	NE (NE, NE)				
	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/160 (0.6)	NE (NE, NE)		<0.001	13.67	(1.80, 104.00)
	Prior use		0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)				
	No prior use		14/160 (8.8)	NE (NE, NE)				
	Prior use		0/ 9 (0.0)	NE (NE, NE)				

Soc: General disorders and administration site conditions

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Lung and/or metastases	Placebo qd + Fulv	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 85 (1.2)	NE (NE, NE)	0.013	3.05E7	(0.00, NE)
Visceral disease	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 85 (7.1)	NE (NE, NE)	0.025	7.53	(0.94, 60.31)
	Placebo qd + Fulv	8/ 84 (9.5)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 72 (0.0)	NE (NE, NE)	0.052	2.8E7	(0.00, NE)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 99 (1.0)	NE (NE, NE)	0.005	10.65	(1.35, 83.69)

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_06i.sas@@/main/1 05AUG20:09:43

Final

Table 11.4-6i
Time to first grade 3/4 adverse event by SOC and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Log-rank test [a]		Cox model [a]	
			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	6/ 88 (6.8)	NE (NE, NE)		
	>= 65 Years		7/ 83 (8.4)	NE (NE, NE)		
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	34/ 95 (35.8)	42.3 (22.3, NE)	<0.001	5.99 (2.51, 14.30)
	>= 65 Years		42/ 74 (56.8)	6.5 (0.9, NE)	<0.001	10.39 (4.40, 24.52)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	12/145 (8.3)	NE (NE, NE)		
	>= 75 Years		1/ 26 (3.8)	NE (NE, NE)		
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	62/149 (41.6)	42.3 (7.5, NE)	<0.001	6.10 (3.29, 11.34)
	>= 75 Years		14/ 20 (70.0)	1.0 (0.5, 7.3)	<0.001	24.25 (3.17, 185.77)
	No	Placebo qd + Fulv	12/136 (8.8)	NE (NE, NE)		
	Yes		1/ 35 (2.9)	NE (NE, NE)		
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	59/127 (46.5)	42.3 (4.1, NE)	<0.001	6.65 (3.57, 12.40)
	Yes		17/ 42 (40.5)	27.6 (7.3, NE)	<0.001	18.17 (2.41, 136.92)

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

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
ECOG performance status	0	7/113 (6.2)	NE (NE, NE)			
	1	6/ 57 (10.5)	NE (NE, NE)			
	0	47/112 (42.0)	27.6 (7.5, NE)	<0.001	8.01	(3.62, 17.75)
	1	28/ 56 (50.0)	7.1 (0.9, NE)	<0.001	6.62	(2.71, 16.17)
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	6/ 70 (8.6)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	1/ 19 (5.3)	NE (18.6, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	1/ 23 (4.3)	NE (11.4, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	4/ 45 (8.9)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	33/ 68 (48.5)	22.3 (4.2, NE)	<0.001	7.06	(2.95, 16.94)
	First Line Endocrine Sensitive	9/ 20 (45.0)	NE (0.5, NE)	0.002	14.77	(1.78, 122.61)

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

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
				p-value		95% CI [d]
	8/ 24 (33.3)	NE (7.1, NE)		0.028	7.38	(0.92, 59.33)
	22/ 41 (53.7)	7.4 (0.5, NE)		<0.001	9.38	(3.20, 27.52)
Endocrine status	Primary resistant	Placebo qd + Fulv	2/ 22 (9.1)	NE (NE, NE)		
	Secondary resistant		10/127 (7.9)	NE (NE, NE)		
	Sensitive		1/ 19 (5.3)	NE (18.6, NE)		
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 23 (30.4)	NE (1.4, NE)	0.051	4.27 (0.88, 20.80)
	Secondary resistant		57/119 (47.9)	22.3 (4.2, NE)	<0.001	7.97 (4.05, 15.66)
	Sensitive		9/ 20 (45.0)	NE (0.5, NE)	0.002	14.77 (1.78, 122.61)
Estr. & Porgest. receptor status	Both positive	Placebo qd + Fulv	9/131 (6.9)	NE (NE, NE)		
	Positive Negative		4/ 38 (10.5)	NE (NE, NE)		
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	55/118 (46.6)	22.3 (4.2, NE)	<0.001	8.76 (4.32, 17.77)
	Positive Negative		19/ 46 (41.3)	27.6 (4.6, NE)	0.004	4.38 (1.46, 13.09)

Alpelisib (Piqray®)

Seite 1644 von 2085

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	7/ 83 (8.4)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant		2/ 22 (9.1)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use		4/ 65 (6.2)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	33/ 78 (42.3)	42.3 (7.1, NE)	<0.001	6.00	(2.64, 13.65)
Line of adv. anti-cancer treatment	Neoadjuvant		10/ 24 (41.7)	27.6 (1.0, NE)	0.029	4.69	(1.02, 21.57)
	No Prior Use		33/ 67 (49.3)	7.3 (0.7, NE)	<0.001	11.56	(4.08, 32.78)
	First Line	Placebo qd + Fulv	7/ 89 (7.9)	NE (NE, NE)			
	Second Line		6/ 81 (7.4)	NE (NE, NE)			
Presence of liver metastases	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	42/ 88 (47.7)	22.3 (4.2, NE)	<0.001	7.61	(3.41, 16.98)
	Second Line		34/ 79 (43.0)	NE (4.0, NE)	<0.001	7.77	(3.25, 18.54)
	No	Placebo qd + Fulv	8/118 (6.8)	NE (NE, NE)			
	Yes		5/ 53 (9.4)	NE (NE, NE)			
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	53/120 (44.2)	27.6 (7.3, NE)	<0.001	8.07	(3.83, 17.00)
	Yes		23/ 49 (46.9)	6.5 (1.9, NE)	<0.001	5.94	(2.25, 15.65)
	No	Placebo qd + Fulv	8/103 (7.8)	NE (NE, NE)			
	Yes		5/ 68 (7.4)	NE (NE, NE)			

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
						p-value		95% CI [d]
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	52/112 (46.4)	22.3 (5.6, NE)		<0.001	7.21	(3.42, 15.21)
	Yes		24/ 57 (42.1)	NE (1.9, NE)		<0.001	7.56	(2.87, 19.93)
	< 3	Placebo qd + Fulv	7/112 (6.3)	NE (NE, NE)				
PIK4CA Mutation by location	>= 3		6/ 59 (10.2)	NE (NE, NE)				
	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	57/121 (47.1)	27.6 (4.6, NE)		<0.001	9.73	(4.43, 21.35)
	>= 3	Placebo qd + Fulv	19/ 48 (39.6)	NE (4.1, NE)		<0.001	4.62	(1.83, 11.66)
PIK3CA Mutation	Exon 9		6/ 77 (7.8)	NE (NE, NE)				
	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	39/ 92 (42.4)	42.3 (5.6, NE)		<0.001	7.00	(2.95, 16.60)
	Exon 9		32/ 68 (47.1)	27.6 (4.0, NE)		<0.001	7.46	(3.10, 17.94)
	E542K	Placebo qd + Fulv	5/ 29 (17.2)	NE (11.4, NE)				
	E545X		1/ 43 (2.3)	NE (NE, NE)				
PIK3CA Mutation	H1047X		6/ 80 (7.5)	NE (NE, NE)				
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 20 (45.0)	27.6 (1.9, 27.6)		0.015	3.88	(1.22, 12.35)
	E545X		21/ 45 (46.7)	NE (0.7, NE)		<0.001	24.11	(3.23, 180.01)
	H1047X		39/ 92 (42.4)	42.3 (5.6, NE)		<0.001	7.00	(2.95, 16.60)

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	4/ 38 (10.5)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/131 (6.9)	NE (NE, NE)	0.004	4.38	(1.46, 13.09)
Prior Tamoxifen Use	Negative	Placebo qd + Fulv	19/ 46 (41.3)	27.6 (4.6, NE)	<0.001	9.00	(4.45, 18.23)
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	57/120 (47.5)	22.3 (4.0, NE)	<0.001	8.65	(4.26, 17.56)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + Fulv	9/110 (8.2)	NE (NE, NE)	<0.001	5.14	(1.76, 15.06)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 61 (6.6)	NE (NE, NE)	<0.001	7.38	(4.00, 13.59)
Race Group 1	No	Placebo qd + Fulv	55/109 (50.5)	6.5 (1.6, NE)	0.259	3.65	(0.33, 40.40)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	21/ 60 (35.0)	42.3 (27.6, NE)			
Other White	No	Placebo qd + Fulv	12/156 (7.7)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 14 (7.1)	NE (11.4, NE)			
Asian	No	Placebo qd + Fulv	74/163 (45.4)	27.6 (6.5, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 6 (33.3)	NE (0.3, NE)			
Other White	No	Placebo qd + Fulv	1/ 40 (2.5)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)			
Other White	No	Placebo qd + Fulv	10/108 (9.3)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/108 (9.3)	NE (NE, NE)			

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

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Region 1	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/ 34 (47.1)	7.5 (0.7, NE)		<0.001	24.57 (3.24, 186.25)	
	Other		10/ 17 (58.8)	1.0 (0.3, NE)		0.002	8.00 (1.71, 37.56)	
	White		50/117 (42.7)	27.6 (7.1, NE)		<0.001	5.24 (2.65, 10.36)	
	Asia	Placebo qd + Fulv	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)				
	Europe		7/ 86 (8.1)	NE (NE, NE)				
	Latin America		2/ 17 (11.8)	NE (NE, NE)				
	North America		3/ 24 (12.5)	NE (NE, NE)				
	Other		0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/ 32 (50.0)	7.5 (0.5, NE)		<0.001	24.97 (3.29, 189.21)	
	Europe		33/ 86 (38.4)	27.6 (22.3, NE)		<0.001	5.65 (2.50, 12.81)	
Prior inhibitor	CDK4/6	No prior use	Latin America	9/ 14 (64.3)	1.0 (0.3, NE)		0.005	7.29 (1.51, 35.12)
			North America	10/ 19 (52.6)	7.1 (0.5, NE)		0.015	4.51 (1.20, 17.01)
			Other	8/ 18 (44.4)	42.3 (1.1, NE)		0.057	5.76E7 (0.00, NE)
		Prior use	Placebo qd + Fulv	12/160 (7.5)	NE (NE, NE)			
			Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 11 (9.1)	NE (NE, NE)			
		No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	73/160 (45.6)	27.6 (5.6, NE)		<0.001	7.73 (4.19, 14.24)
		Prior use		3/ 9 (33.3)	NE (0.3, NE)		0.215	3.80 (0.39, 36.84)

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Lung and/or metastases	6/ 86 (7.0)	NE (NE, NE)				
	7/ 85 (8.2)	NE (NE, NE)				
	40/ 85 (47.1)	22.3 (7.1, NE)		<0.001	8.34	(3.53, 19.71)
	36/ 84 (42.9)	NE (3.0, NE)		<0.001	6.64	(2.95, 14.94)
Visceral disease	4/ 72 (5.6)	NE (NE, NE)				
	9/ 99 (9.1)	NE (NE, NE)				
	36/ 76 (47.4)	22.3 (7.1, NE)		<0.001	10.55	(3.75, 29.67)
	40/ 93 (43.0)	NE (4.1, NE)		<0.001	6.84	(3.19, 14.65)

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_06i.sas@@/main/1 05AUG20:09:43

Final

Table 11.4-6i
Time to first grade 3/4 adverse event by SOC and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

Soc: Musculoskeletal and connective tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	2/ 88 (2.3)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years		2/ 83 (2.4)	NE (NE, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 95 (8.4)	NE (NE, NE)	0.139	3.06	(0.64, 14.54)
	>= 65 Years		6/ 74 (8.1)	NE (22.7, NE)	0.093	3.66	(0.73, 18.35)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	4/145 (2.8)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years		0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/149 (9.4)	NE (NE, NE)	0.067	2.73	(0.89, 8.34)
	>= 75 Years		0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Placebo qd + Fulv	3/136 (2.2)	NE (NE, NE)			
	Yes		1/ 35 (2.9)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/127 (7.9)	NE (NE, NE)	0.076	3.05	(0.84, 11.14)
	Yes		4/ 42 (9.5)	NE (NE, NE)	0.353	2.73	(0.30, 24.81)

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

Soc: Musculoskeletal and connective tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
ECOG performance status	0	1/113 (0.9)	NE (NE, NE)			
	1	3/ 57 (5.3)	NE (NE, NE)			
	0	10/112 (8.9)	NE (NE, NE)	0.011	9.10	(1.16, 71.14)
	1	4/ 56 (7.1)	NE (39.5, NE)	0.580	0.63	(0.12, 3.32)
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	1/ 70 (1.4)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	1/ 23 (4.3)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	1/ 45 (2.2)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	5/ 68 (7.4)	NE (NE, NE)	0.105	4.99	(0.58, 43.05)
	First Line Endocrine Sensitive	1/ 20 (5.0)	NE (22.7, NE)	0.957	0.93	(0.06, 14.83)

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

Soc: Musculoskeletal and connective tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocrine status	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	2/ 24 (8.3)	NE (NE, NE)	0.821	1.35	(0.10, 18.62)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	4/ 41 (9.8)	39.5 (39.5, NE)	0.214	4.00	(0.39, 41.13)
	Primary resistant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant	2/127 (1.6)	NE (NE, NE)			
	Sensitive	1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)			
	Primary resistant	1/ 23 (4.3)	NE (NE, NE)	0.264	1.03E8	(0.00, NE)
	Secondary resistant	11/119 (9.2)	NE (NE, NE)	0.017	5.34	(1.16, 24.61)
	Sensitive	1/ 20 (5.0)	NE (22.7, NE)	0.957	0.93	(0.06, 14.83)
Estr. & Porgest. receptor status	Both positive	3/131 (2.3)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)			
	Both positive	9/118 (7.6)	NE (NE, NE)	0.108	2.80	(0.76, 10.42)
	Positive Negative	5/ 46 (10.9)	NE (18.7, NE)	0.141	4.41	(0.51, 38.22)

Alpelisib (Piqray®)

Seite 1652 von 2085

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

Soc: Musculoskeletal and connective tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	3/ 83 (3.6)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant No Prior Use		0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 65 (1.5)	NE (NE, NE)	0.290	2.05	(0.53, 7.95)
	Neoadjuvant No Prior Use		7/ 78 (9.0)	NE (NE, NE)	0.464	3.55E7	(0.00, NE)
Line of adv. anti-cancer treatment	First Line	Placebo qd + Fulv	5/ 67 (7.5)	39.5 (NE, NE)	0.087	5.45	(0.62, 47.57)
	Second Line First Line		2/ 81 (2.5)	NE (NE, NE)			
		Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 88 (6.8)	NE (NE, NE)	0.171	2.92	(0.59, 14.50)
	Second Line		7/ 79 (8.9)	NE (39.5, NE)	0.249	2.51	(0.50, 12.64)
Presence of liver metastases	No	Placebo qd + Fulv	1/118 (0.8)	NE (NE, NE)			
	Yes		3/ 53 (5.7)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	11/120 (9.2)	NE (NE, NE)	0.012	8.85	(1.14, 68.80)
Presence of lung Metastases	Yes		3/ 49 (6.1)	NE (NE, NE)	0.993	0.99	(0.20, 4.95)
	No	Placebo qd + Fulv	4/103 (3.9)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)			

Soc: Musculoskeletal and connective tissue disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	11/112 (9.8)	NE (NE, NE)		0.217	2.04	(0.64, 6.48)
	Yes		3/ 57 (5.3)	NE (NE, NE)		0.089	7.79E7	(0.00, NE)
	< 3	Placebo qd + Fulv	4/112 (3.6)	NE (NE, NE)				
PIK4CA Mutation by location	>= 3		0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)		0.297	1.84	(0.57, 5.92)
	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/121 (8.3)	NE (NE, NE)				
	>= 3	Placebo qd + Fulv	4/ 48 (8.3)	NE (NE, NE)				
PIK3CA Mutation	Exon 9		0/ 77 (0.0)	NE (NE, NE)		0.221	2.68	(0.52, 13.79)
	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 92 (6.5)	NE (NE, NE)				
	Exon 9		7/ 68 (10.3)	NE (NE, NE)		0.008	8.15E7	(0.00, NE)
	E542K	Placebo qd + Fulv	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)				
	E545X		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)		0.129	9.66E7	(0.00, NE)
	H1047X		2/ 80 (2.5)	NE (NE, NE)				
E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 20 (10.0)	NE (10.6, NE)					
E545X		4/ 45 (8.9)	NE (NE, NE)		0.073	6.65E7	(0.00, NE)	
H1047X		6/ 92 (6.5)	NE (NE, NE)					0.221

Soc: Musculoskeletal and connective tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)			
	Positive	3/131 (2.3)	NE (NE, NE)			
Prior Tamoxifen Use	Negative	5/ 46 (10.9)	NE (18.7, NE)	0.141	4.41	(0.51, 38.22)
	Positive	9/120 (7.5)	NE (NE, NE)	0.114	2.76	(0.74, 10.25)
	No	3/110 (2.7)	NE (NE, NE)			
	Yes	1/ 61 (1.6)	NE (NE, NE)			
PTEN loss of expression	No	8/109 (7.3)	NE (39.5, NE)	0.084	3.10	(0.81, 11.87)
	Yes	6/ 60 (10.0)	NE (NE, NE)	0.138	4.52	(0.52, 39.10)
	No	3/156 (1.9)	NE (NE, NE)			
	Yes	1/ 14 (7.1)	NE (NE, NE)			
Race Group 1	No	13/163 (8.0)	NE (NE, NE)	0.029	3.70	(1.05, 13.04)
	Yes	1/ 6 (16.7)	39.5 (NE, NE)	0.724	0.00	(0.00, NE)
	Asian	0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other White	2/ 20 (10.0) 2/108 (1.9)	NE (NE, NE) NE (NE, NE)			

Soc: Musculoskeletal and connective tissue disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Region 1	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 34 (14.7)	NE (22.7, NE)		0.012	1.08E8	(0.00, NE)
	Other		1/ 17 (5.9)	NE (18.7, NE)		0.850	1.31	(0.08, 21.47)
	White		7/117 (6.0)	NE (NE, NE)		0.377	2.01	(0.41, 9.82)
	Asia	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Europe		2/ 86 (2.3)	NE (NE, NE)				
	Latin America		0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)				
	North America		1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)				
	Other		1/ 6 (16.7)	NE (3.2, NE)				
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 32 (12.5)	NE (22.7, NE)		0.021	1.14E8	(0.00, NE)
		Europe		8/ 86 (9.3)	NE (39.5, NE)		0.057	5.95
	Latin America		0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)				
	North America		1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)		0.971	0.95	(0.06, 16.32)
	Other		1/ 18 (5.6)	NE (13.5, NE)		0.515	0.41	(0.03, 6.62)
Prior inhibitor	CDK4/6 No prior use	Placebo qd + Fulv	2/160 (1.3)	NE (NE, NE)				
	Prior use		2/ 11 (18.2)	4.0 (4.0, NE)				
	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/160 (8.8)	NE (NE, NE)		0.007	6.09	(1.38, 26.86)
	Prior use		0/ 9 (0.0)	NE (NE, NE)		0.084	0.00	(0.00, NE)

Soc: Musculoskeletal and connective tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Lung and/or metastases	Placebo qd + Fulv	1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 85 (9.4)	NE (NE, NE)	0.051	6.19	(0.77, 49.79)
Visceral disease	Placebo qd + Fulv	6/ 84 (7.1)	NE (NE, NE)	0.358	1.90	(0.47, 7.62)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 76 (10.5)	NE (NE, NE)	0.061	5.83	(0.72, 46.96)
	Placebo qd + Fulv	1/ 72 (1.4)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 93 (6.5)	NE (NE, NE)	0.333	1.97	(0.49, 7.93)

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_06i.sas@@/main/1 05AUG20:09:43

Final

Table 11.4-6i
Time to first grade 3/4 adverse event by SOC and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	1/ 88 (1.1)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years		0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	24/ 95 (25.3)	NE (NE, NE)	<0.001	23.63	(3.19, 174.89)
	>= 65 Years		21/ 74 (28.4)	NE (NE, NE)	<0.001	1.03E8	(0.00, NE)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	1/145 (0.7)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years		0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	39/149 (26.2)	NE (NE, NE)	<0.001	42.75	(5.87, 311.16)
	>= 75 Years		6/ 20 (30.0)	NE (1.8, NE)	0.005	1.11E8	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	0/136 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		1/ 35 (2.9)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	31/127 (24.4)	NE (NE, NE)	<0.001	3.67E7	(0.00, NE)
	Yes		14/ 42 (33.3)	NE (18.8, NE)	<0.001	13.68	(1.80, 104.08)

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

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
ECOG performance status	0	1/113 (0.9)	NE (NE, NE)			
	1	0/ 57 (0.0)	NE (NE, NE)			
	0	36/112 (32.1)	NE (NE, NE)	<0.001	44.42	(6.07, 325.14)
	1	9/ 56 (16.1)	NE (NE, NE)	0.002	8.74E7	(0.00, NE)
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	0/ 70 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	17/ 68 (25.0)	NE (NE, NE)	<0.001	1.05E8	(0.00, NE)
	First Line Endocrine Sensitive	8/ 20 (40.0)	NE (0.5, NE)	0.002	9.66E7	(0.00, NE)

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

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
				p-value		95% CI [d]
Endocrine status	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	5/ 24 (20.8)	NE (NE, NE)	0.027	8E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	11/ 41 (26.8)	NE (NE, NE)	<0.001	1.1E8	(0.00, NE)
	Primary resistant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant	1/127 (0.8)	NE (NE, NE)			
	Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Primary resistant	7/ 23 (30.4)	NE (4.6, NE)	0.041	7.32E7	(0.00, NE)
Estr. & Porgest. receptor status	Secondary resistant	30/119 (25.2)	NE (NE, NE)	<0.001	35.19	(4.80, 258.13)
	Sensitive	8/ 20 (40.0)	NE (0.5, NE)	0.002	9.66E7	(0.00, NE)
	Both positive	1/131 (0.8)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Both positive	29/118 (24.6)	NE (NE, NE)	<0.001	36.50	(4.96, 268.50)
	Positive Negative	15/ 46 (32.6)	NE (NE, NE)	<0.001	8.56E7	(0.00, NE)

Alpelisib (Piqray®)

Seite 1660 von 2085

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

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	1/ 83 (1.2)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant		0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use		0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/ 78 (20.5)	NE (NE, NE)	<0.001	19.06	(2.51, 144.71)
Line of adv. anti-cancer treatment	Neoadjuvant		9/ 24 (37.5)	NE (0.4, NE)	0.002	8.38E7	(0.00, NE)
	No Prior Use		20/ 67 (29.9)	NE (NE, NE)	<0.001	9.02E7	(0.00, NE)
	First Line	Placebo qd + Fulv	0/ 89 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line		0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)			
Presence of liver metastases	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	25/ 88 (28.4)	NE (NE, NE)	<0.001	9.71E7	(0.00, NE)
	Second Line		20/ 79 (25.3)	NE (NE, NE)	<0.001	1.06E8	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	1/118 (0.8)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)			
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	31/120 (25.8)	NE (NE, NE)	<0.001	35.19	(4.80, 257.91)
	Yes		14/ 49 (28.6)	NE (NE, NE)	<0.001	9.47E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	1/103 (1.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)			

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

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]
						p-value	Hazard ratio [c]
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	32/112 (28.6)	NE (NE, NE)		<0.001	33.27 (4.55, 243.52)
	Yes		13/ 57 (22.8)	NE (NE, NE)		<0.001	1.27E8 (0.00, NE)
	< 3	Placebo qd + Fulv	1/112 (0.9)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	>= 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)		<0.001	34.73 (4.75, 253.99)
	< 3		33/121 (27.3)	NE (NE, NE)		<0.001	1.24E8 (0.00, NE)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	12/ 48 (25.0)	NE (NE, NE)		<0.001	0/ 80 (0.0) NE (NE, NE)
PIK3CA Mutation	Exon 9	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 77 (1.3)	NE (NE, NE)		<0.001	9.34E7 (0.00, NE)
	Exon 20		26/ 92 (28.3)	NE (NE, NE)		<0.001	27.14 (3.63, 202.92)
	Exon 9 E542K	Placebo qd + Fulv	19/ 68 (27.9)	NE (NE, NE)		<0.001	0/ 29 (0.0) NE (NE, NE)
	E545X H1047X		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)		0.010	1.57E8 (0.00, NE)
	E545X H1047X		4/ 20 (20.0)	NE (NE, NE)		<0.001	9.54E7 (0.00, NE)
			14/ 45 (31.1)	NE (NE, NE)		<0.001	9.34E7 (0.00, NE)
			26/ 92 (28.3)	NE (NE, NE)		<0.001	

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/131 (0.8)	NE (NE, NE)	<0.001	8.56E7	(0.00, NE)
Prior Tamoxifen Use	Negative	Placebo qd + Fulv	15/ 46 (32.6)	NE (NE, NE)	<0.001	35.81	(4.87, 263.45)
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	29/120 (24.2)	NE (NE, NE)	<0.001	9.33E7	(0.00, NE)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + Fulv	0/110 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	14.15	(1.84, 108.64)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 61 (1.6)	NE (NE, NE)	<0.001	48.43	(6.67, 351.42)
Race Group 1	No	Placebo qd + Fulv	32/109 (29.4)	NE (NE, NE)	<0.001	14.15	(1.84, 108.64)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/ 60 (21.7)	NE (NE, NE)	<0.001	48.43	(6.67, 351.42)
Other White	Asian	Placebo qd + Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	48.43	(6.67, 351.42)
	Other	Alpelisib 300mg qd + Fulv	44/163 (27.0)	NE (NE, NE)	<0.001	48.43	(6.67, 351.42)
White	Yes	Placebo qd + Fulv	1/ 6 (16.7)	NE (0.4, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)			
Other White	Other	Placebo qd + Fulv	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
	White	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/108 (0.0)	NE (NE, NE)			

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]
						p-value	Hazard ratio [c]
Region 1	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/ 34 (44.1)	NE (0.4, NE)		<0.001	1.33E8 (0.00, NE)
	Other White		0/ 17 (0.0) 30/117 (25.6)	NE (NE, NE) NE (NE, NE)		<0.001	8.31E7 (0.00, NE)
	Asia	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Europe		0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Latin America		1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)			
	North America		0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other		0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/ 32 (40.6)	NE (0.4, NE)		<0.001	1.35E8 (0.00, NE)
	Europe		21/ 86 (24.4)	NE (NE, NE)		<0.001	9.13E7 (0.00, NE)
	Latin America		0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)		0.414	0.00 (0.00, NE)
Prior inhibitor	CDK4/6	North America	6/ 19 (31.6)	NE (1.4, NE)		0.002	1.53E8 (0.00, NE)
		Other	5/ 18 (27.8)	NE (4.6, NE)		0.242	3.8E7 (0.00, NE)
	No prior use	Placebo qd + Fulv	1/160 (0.6)	NE (NE, NE)			
	Prior use		0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	41/160 (25.6)	NE (NE, NE)		<0.001	46.48 (6.40, 337.82)
Prior use		4/ 9 (44.4)	NE (0.3, NE)		0.018	1.19E8 (0.00, NE)	

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Lung and/or Liver metastases	Absent	Placebo qd + Fulv	1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE)			
	Present	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 85 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	29.17	(3.95, 215.38)
Visceral disease	Absent	Placebo qd + Fulv	25/ 85 (29.4)	NE (NE, NE)	<0.001	3.42E7	(0.00, NE)
	Present	Alpelisib 300mg qd + Fulv	20/ 84 (23.8)	NE (NE, NE)	<0.001	22.81	(3.07, 169.66)
	No	Placebo qd + Fulv	1/ 72 (1.4)	NE (NE, NE)	<0.001	3.7E7	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 99 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001		
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	22/ 76 (28.9)	NE (NE, NE)	<0.001		
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	23/ 93 (24.7)	NE (NE, NE)	<0.001		

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_06i.sas@@/main/1 05AUG20:09:43

Final

Table 11.4-6i
Time to first grade 3/4 adverse event by SOC and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

Soc: Vascular disorders						Log-rank test [a]		Cox model [a]
				Median (95% (months) [b]	Time CI)	p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Subgroup		Events/N (%)						
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	2/ 88 (2.3)	NE (NE, NE)				
	>= 65 Years		1/ 83 (1.2)	NE (NE, NE)				
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 95 (5.3)	NE (NE, NE)		0.450	1.87	(0.36, 9.79)
	>= 65 Years		7/ 74 (9.5)	NE (27.4, NE)		0.028	7.45	(0.91, 60.81)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	2/145 (1.4)	NE (NE, NE)				
	>= 75 Years		1/ 26 (3.8)	NE (NE, NE)				
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/149 (6.7)	NE (NE, NE)		0.058	3.95	(0.85, 18.22)
	>= 75 Years		2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)		0.440	2.52	(0.22, 28.33)
	No	Placebo qd + Fulv	2/136 (1.5)	NE (NE, NE)				
	Yes		1/ 35 (2.9)	NE (NE, NE)				
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/127 (6.3)	NE (NE, NE)		0.098	3.46	(0.73, 16.49)
	Yes		4/ 42 (9.5)	NE (27.4, NE)		0.217	3.62	(0.40, 32.50)

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

Soc: Vascular disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
ECOG performance status	0	3/113 (2.7)	NE (NE, NE)			
	1	0/ 57 (0.0)	NE (NE, NE)			
	0	9/112 (8.0)	NE (NE, NE)	0.130	2.66	(0.71, 9.89)
	1	3/ 56 (5.4)	NE (NE, NE)	0.076	9.18E7	(0.00, NE)
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	1/ 70 (1.4)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	1/ 23 (4.3)	NE (11.5, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	1/ 45 (2.2)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	8/ 68 (11.8)	NE (NE, NE)	0.020	7.99	(1.00, 64.10)
	First Line Endocrine Sensitive	1/ 20 (5.0)	NE (19.4, NE)	0.273	9.79E7	(0.00, NE)

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

Soc: Vascular disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)		0.061	0.00	(0.00, NE)
	2/ 41 (4.9)	NE (27.4, NE)		0.657	1.71	(0.15, 19.05)
Endocrine status	Primary resistant	Placebo qd + Fulv	1/ 22 (4.5)	NE (NE, NE)		
	Secondary resistant		2/127 (1.6)	NE (NE, NE)		
	Sensitive		0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)	0.371	0.00 (0.00, NE)
	Secondary resistant		11/119 (9.2)	NE (NE, NE)	0.019	5.11 (1.12, 23.26)
	Sensitive		1/ 20 (5.0)	NE (19.4, NE)	0.273	9.79E7 (0.00, NE)
Estr. & Porgest. receptor status	Both positive	Placebo qd + Fulv	3/131 (2.3)	NE (NE, NE)		
	Positive Negative		0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/118 (8.5)	NE (NE, NE)	0.070	3.14 (0.85, 11.55)
	Positive Negative		2/ 46 (4.3)	NE (NE, NE)	0.231	6.04E7 (0.00, NE)

Alpelisib (Piqray®)

Seite 1668 von 2085

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

Soc: Vascular disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	1/ 83 (1.2)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant		0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use		2/ 65 (3.1)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 78 (7.7)	NE (NE, NE)	0.121	4.67	(0.55, 39.60)
Line of adv. anti-cancer treatment	Neoadjuvant		4/ 24 (16.7)	NE (19.4, NE)	0.085	6.26E7	(0.00, NE)
	No Prior Use		2/ 67 (3.0)	NE (NE, NE)	0.945	0.93	(0.13, 6.66)
	First Line	Placebo qd + Fulv	1/ 89 (1.1)	NE (NE, NE)			
	Second Line		2/ 81 (2.5)	NE (NE, NE)			
Presence of liver metastases	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 88 (10.2)	NE (NE, NE)	0.011	9.19	(1.16, 72.70)
	Second Line		3/ 79 (3.8)	NE (29.9, NE)	0.982	0.98	(0.16, 5.96)
	No	Placebo qd + Fulv	3/118 (2.5)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)			
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/120 (6.7)	NE (NE, NE)	0.171	2.45	(0.65, 9.26)
	Yes		4/ 49 (8.2)	29.9 (17.5, NE)	0.093	2.87E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	2/103 (1.9)	NE (NE, NE)			
	Yes		1/ 68 (1.5)	NE (NE, NE)			

Soc: Vascular disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/112 (8.0)	NE (NE, NE)		0.069	3.76	(0.81, 17.45)
	Yes		3/ 57 (5.3)	NE (NE, NE)		0.271	3.31	(0.34, 31.89)
	< 3	Placebo qd + Fulv	2/112 (1.8)	NE (NE, NE)				
PIK4CA Mutation by location	>= 3		1/ 59 (1.7)	NE (NE, NE)				
	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/121 (7.4)	NE (NE, NE)		0.090	3.51	(0.74, 16.55)
	>= 3	Placebo qd + Fulv	3/ 48 (6.3)	NE (NE, NE)		0.283	3.23	(0.34, 31.18)
PIK3CA Mutation	Exon 9		1/ 77 (1.3)	NE (NE, NE)				
	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 92 (5.4)	NE (NE, NE)		0.162	4.11	(0.48, 35.29)
	Exon 9		5/ 68 (7.4)	NE (29.9, NE)		0.125	4.68	(0.54, 40.81)
	E542K	Placebo qd + Fulv	1/ 29 (3.4)	NE (NE, NE)				
	E545X		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)				
	H1047X	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)		0.248	3.82	(0.33, 43.69)
	E542K		1/ 80 (1.3)	NE (NE, NE)				
	E545X		3/ 45 (6.7)	NE (29.9, NE)		0.132	6.48E7	(0.00, NE)
	H1047X		5/ 92 (5.4)	NE (NE, NE)		0.162	4.11	(0.48, 35.29)

Soc: Vascular disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% CI) (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/131 (2.3)	NE (NE, NE)	0.231	6.04E7	(0.00, NE)
Prior Tamoxifen Use	Negative	Placebo qd + Fulv	2/ 46 (4.3)	NE (NE, NE)	0.073	3.10	(0.84, 11.41)
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/120 (8.3)	NE (NE, NE)	0.0502	4.17	(0.88, 19.74)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + Fulv	2/110 (1.8)	NE (NE, NE)	0.381	2.61	(0.28, 24.25)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 61 (1.6)	NE (NE, NE)	0.006	10.26	(1.33, 79.22)
Race Group 1	No	Placebo qd + Fulv	8/109 (7.3)	NE (27.4, NE)	0.199	0.00	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 60 (6.7)	NE (NE, NE)			
Other White	No	Placebo qd + Fulv	1/156 (0.6)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 14 (14.3)	NE (11.5, NE)			
Other White	No	Placebo qd + Fulv	12/163 (7.4)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
Other White	No	Placebo qd + Fulv	1/ 40 (2.5)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
Other White	No	Placebo qd + Fulv	2/108 (1.9)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			

Soc: Vascular disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Region 1	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 34 (2.9)	NE (NE, NE)		0.954	1.09	(0.07, 17.36)
	Other		2/ 17 (11.8)	27.4 (27.4, NE)		0.103	3.1E8	(0.00, NE)
	White		9/117 (7.7)	NE (NE, NE)		0.087	3.53	(0.76, 16.49)
	Asia	Placebo qd + Fulv	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)				
	Europe		2/ 86 (2.3)	NE (NE, NE)				
	Latin America		0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)				
	North America		0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Other		0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 32 (3.1)	NE (NE, NE)		0.952	1.09	(0.07, 17.40)
	Europe		9/ 86 (10.5)	NE (NE, NE)		0.044	4.27	(0.92, 19.81)
Prior inhibitor	CDK4/6		0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)		0.176	1.78E8	(0.00, NE)
	No prior use	Placebo qd + Fulv	1/ 18 (5.6)	NE (29.9, NE)				
	Prior use		3/160 (1.9)	NE (NE, NE)				
	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)		0.037	3.55	(1.00, 12.66)
	Prior use		12/160 (7.5)	NE (NE, NE)				
	Prior use		0/ 9 (0.0)	NE (NE, NE)				

Soc: Vascular disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Lung and/or metastases	Placebo qd + Fulv	2/ 86 (2.3)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 85 (1.2)	NE (NE, NE)	0.189	2.80	(0.56, 13.87)
Visceral disease	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 85 (7.1)	NE (NE, NE)	0.098	5.06	(0.60, 42.64)
	Placebo qd + Fulv	6/ 84 (7.1)	NE (29.9, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 72 (2.8)	NE (NE, NE)	0.218	2.63	(0.53, 13.04)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 99 (1.0)	NE (NE, NE)	0.098	5.06	(0.60, 42.64)

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_06i.sas@@/main/1 05AUG20:09:43

Final

Table 11.4-7i
Time to first serious adverse event by SOC and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Log-rank test [a]		Cox model [a]	
			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	2/ 88 (2.3)	NE (NE, NE)		
	>= 65 Years		1/ 83 (1.2)	NE (NE, NE)		
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 95 (7.4)	NE (NE, NE)	0.093	3.55 (0.73, 17.17)
	>= 65 Years		16/ 74 (21.6)	NE (NE, NE)	<0.001	20.32 (2.69, 153.62)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	3/145 (2.1)	NE (NE, NE)		
	>= 75 Years		0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)		
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	17/149 (11.4)	NE (NE, NE)	0.002	5.78 (1.69, 19.75)
	>= 75 Years		6/ 20 (30.0)	NE (1.1, NE)	0.004	1.31E8 (0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	3/136 (2.2)	NE (NE, NE)		
	Yes		0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)		
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	18/127 (14.2)	NE (NE, NE)	<0.001	6.82 (2.01, 23.15)
	Yes		5/ 42 (11.9)	NE (NE, NE)	0.034	7.25E7 (0.00, NE)

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
ECOG performance status	0	1/113 (0.9)	NE (NE, NE)			
	1	2/ 57 (3.5)	NE (NE, NE)			
	0	15/112 (13.4)	NE (NE, NE)	<0.001	15.94	(2.11, 120.66)
	1	8/ 56 (14.3)	NE (NE, NE)	0.023	5.10	(1.07, 24.26)
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	2/ 70 (2.9)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	1/ 45 (2.2)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	10/ 68 (14.7)	NE (NE, NE)	0.013	5.51	(1.20, 25.19)
	First Line Endocrine Sensitive	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)	0.177	7.44E7	(0.00, NE)

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

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
				p-value		95% CI [d]
	3/ 24 (12.5)	NE (NE, NE)		0.082	8.2E7	(0.00, NE)
	8/ 41 (19.5)	NE (20.2, NE)		0.007	10.50	(1.29, 85.50)
Endocrine status	Primary resistant	NE (NE, NE)	Placebo qd + Fulv			
	2/127 (1.6)	NE (NE, NE)				
	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
	4/ 23 (17.4)	NE (NE, NE)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0.157	4.30	(0.48, 38.76)
	16/119 (13.4)	NE (NE, NE)		<0.001	9.40	(2.15, 41.08)
	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)		0.177	7.44E7	(0.00, NE)
Prior chemotherapy use	Adjuvant	NE (NE, NE)	Placebo qd + Fulv			
	1/ 22 (4.5)	NE (NE, NE)				
	0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)				
	13/ 78 (16.7)	NE (NE, NE)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0.002	7.85	(1.75, 35.13)

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

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Line of adv. anti-cancer treatment	Neoadjuvant	2/ 24 (8.3)	NE (NE, NE)	0.628	1.80	(0.16, 19.85)	
	No Prior Use	8/ 67 (11.9)	NE (NE, NE)	0.003	9.09E7	(0.00, NE)	
	First Line	Placebo qd + Fulv	2/ 89 (2.2)	NE (NE, NE)			
	Second Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 81 (1.2)	NE (NE, NE)	0.005	6.45	(1.44, 28.84)
Presence of liver metastases	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/ 88 (13.6)	NE (NE, NE)	0.003	11.63	(1.50, 90.26)
	Second Line	Placebo qd + Fulv	11/ 79 (13.9)	NE (NE, NE)			
	No	Placebo qd + Fulv	1/118 (0.8)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 53 (3.8)	NE (NE, NE)	<0.001	16.35	(2.17, 123.25)
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/120 (13.3)	NE (NE, NE)	0.056	4.12	(0.85, 19.83)
	Yes	Placebo qd + Fulv	7/ 49 (14.3)	NE (NE, NE)			
	No	Placebo qd + Fulv	2/103 (1.9)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 68 (1.5)	NE (NE, NE)	0.002	7.21	(1.65, 31.53)
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/112 (13.4)	NE (NE, NE)	0.004	12.07	(1.47, 98.99)
	Yes	Placebo qd + Fulv	8/ 57 (14.0)	NE (NE, NE)			
	< 3	Placebo qd + Fulv	2/112 (1.8)	NE (NE, NE)			
	>= 3	Placebo qd + Fulv	1/ 59 (1.7)	NE (NE, NE)			

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
						p-value		95% CI [d]
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	17/121 (14.0)	NE (NE, NE)		<0.001	8.36	(1.93, 36.21)
	>= 3	Placebo qd + Fulv	6/ 48 (12.5) 2/ 80 (2.5)	NE (NE, NE) NE (NE, NE)		0.017	8.84	(1.05, 74.75)
PIK3CA Mutation	Exon 9 Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 77 (1.3) 18/ 92 (19.6)	NE (NE, NE) NE (NE, NE)		<0.001	8.81	(2.03, 38.24)
	Exon 9 E542K	Placebo qd + Fulv	4/ 68 (5.9) 1/ 29 (3.4)	NE (NE, NE) NE (NE, NE)		0.133	4.63	(0.51, 41.57)
Prior Tamoxifen Use	E545X H1047X E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 43 (0.0) 2/ 80 (2.5) 1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE) NE (NE, NE) NE (NE, NE)		0.570	2.19	(0.14, 35.12)
	E545X H1047X	Placebo qd + Fulv	3/ 45 (6.7) 18/ 92 (19.6)	NE (NE, NE) NE (NE, NE)		0.107 <0.001	7.16E7 8.81	(0.00, NE) (2.03, 38.24)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/110 (2.7)	NE (NE, NE)		<0.001	7.16	(2.09, 24.47)
	Yes	Placebo qd + Fulv	0/ 61 (0.0)	NE (NE, NE)		0.040	6.92E7	(0.00, NE)

Alpelisib (Piqray®)

Seite 1678 von 2085

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
PTEN loss of No expression	Placebo qd + 3/156 (1.9)	NE (NE, NE)				
	Fulv					
	Yes	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 22/163 (13.5)	NE (NE, NE)	<0.001	7.45	(2.23, 24.89)
	Yes	1/ 6 (16.7)	NE (0.3, NE)	0.221	1.3E8	(0.00, NE)
Race Group 1	Asian	Placebo qd + 0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
	White	3/108 (2.8)	NE (NE, NE)			
	Asian	Alpelisib 6/ 34 (17.6)	NE (20.2, NE)	0.010	9.01E7	(0.00, NE)
	Other	4/ 17 (23.5)	NE (1.4, NE)	0.027	1.09E8	(0.00, NE)
	White	13/117 (11.1)	NE (NE, NE)	0.016	4.15	(1.18, 14.59)
Region 1	Asia	Placebo qd + 0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Europe	1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE)			
	Latin America	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)			
	North America	2/ 24 (8.3)	NE (NE, NE)			
	Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Asia	Alpelisib 6/ 32 (18.8)	NE (20.2, NE)	0.010	9.06E7	(0.00, NE)
	Europe	11/ 86 (12.8)	NE (NE, NE)	0.002	12.08	(1.56, 93.63)

Alpelisib (Piqray®)

Seite 1679 von 2085

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

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]	
				p-value		95% CI [d]	
	Latin America	3/ 14 (21.4)	NE (1.1, NE)	0.066	1.04E8	(0.00, NE)	
	North America	1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)	0.903	0.86	(0.08, 9.53)	
	Other	2/ 18 (11.1)	NE (NE, NE)	0.426	4.14E7	(0.00, NE)	
Prior inhibitor	CDK4/6 No prior use	Placebo qd + Fulv	2/160 (1.3)	NE (NE, NE)			
	Prior use No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 11 (9.1) 23/160 (14.4)	NE (NE, NE) NE (NE, NE)	<0.001	12.32	(2.90, 52.28)
Lung and/or Liver metastases	Prior use Absent	Placebo qd + Fulv	0/ 9 (0.0) 1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE) NE (NE, NE)	0.371	0.00	(0.00, NE)
	Present Absent	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 85 (2.4) 11/ 85 (12.9)	NE (NE, NE) NE (NE, NE)	0.003	11.28	(1.46, 87.39)
Visceral disease	Present No	Placebo qd + Fulv	12/ 84 (14.3) 1/ 72 (1.4)	NE (NE, NE) NE (NE, NE)	0.004	6.74	(1.51, 30.11)
	Yes No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 99 (2.0) 10/ 76 (13.2)	NE (NE, NE) NE (NE, NE)	0.008	9.57	(1.23, 74.79)
	Yes		13/ 93 (14.0)	NE (NE, NE)	0.002	7.65	(1.72, 33.97)

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

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_07i.sas@@/main/1 05AUG20:10:16

Final

Table 11.4-7i
Time to first serious adverse event by SOC and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

Soc: Musculoskeletal and connective tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	1/ 88 (1.1)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years		0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 95 (5.3)	NE (NE, NE)	0.232	3.45	(0.40, 29.79)
	>= 65 Years		5/ 74 (6.8)	NE (NE, NE)	0.017	9.27E7	(0.00, NE)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	1/145 (0.7)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years		0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/149 (6.0)	NE (NE, NE)	0.039	6.62	(0.84, 52.47)
	>= 75 Years		1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.180	1.72E8	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	1/136 (0.7)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/127 (6.3)	NE (NE, NE)	0.037	6.77	(0.84, 54.30)
	Yes		2/ 42 (4.8)	NE (NE, NE)	0.191	6.93E7	(0.00, NE)

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

Soc: Musculoskeletal and connective tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
ECOG performance status	0	1/113 (0.9)	NE (NE, NE)			
	1	0/ 57 (0.0)	NE (NE, NE)			
	0	9/112 (8.0)	NE (NE, NE)	0.017	8.21	(1.04, 64.89)
	1	1/ 56 (1.8)	NE (39.5, NE)		1.00	(0.00, NE)
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	1/ 70 (1.4)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	3/ 68 (4.4)	NE (NE, NE)	0.383	2.65	(0.27, 25.72)
	First Line Endocrine Sensitive	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			

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

Soc: Musculoskeletal and connective tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)				
	5/ 41 (12.2)	39.5 (39.5, NE)		0.045	8.09E7	(0.00, NE)
Endocrine status	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)				
	1/127 (0.8)	NE (NE, NE)				
	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
	1/ 23 (4.3)	NE (NE, NE)		0.264	1.03E8	(0.00, NE)
	9/119 (7.6)	NE (NE, NE)		0.025	7.51	(0.94, 59.80)
	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)				
Estr. & Porgest. receptor status	0/131 (0.0)	NE (NE, NE)				
	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)				
	7/118 (5.9)	NE (NE, NE)		0.012	2.76E7	(0.00, NE)
	3/ 46 (6.5)	NE (18.7, NE)		0.438	2.41	(0.24, 23.71)

Alpelisib (Piqray®)

Seite 1684 von 2085

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

Soc: Musculoskeletal and connective tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	1/ 83 (1.2)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant		0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use		0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 78 (3.8)	NE (NE, NE)	0.441	2.37	(0.25, 22.84)
Line of adv. anti-cancer treatment	Neoadjuvant		2/ 24 (8.3)	NE (NE, NE)	0.464	3.55E7	(0.00, NE)
	No Prior Use		5/ 67 (7.5)	39.5 (NE, NE)	0.014	1.03E8	(0.00, NE)
	First Line	Placebo qd + Fulv	1/ 89 (1.1)	NE (NE, NE)			
	Second Line		0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)			
Presence of liver metastases	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 88 (3.4)	NE (NE, NE)	0.400	2.55	(0.27, 24.60)
	Second Line		6/ 79 (7.6)	NE (39.5, NE)	0.033	7.45E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	0/118 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		1/ 53 (1.9)	NE (NE, NE)			
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/120 (7.5)	NE (NE, NE)	0.006	2.57E7	(0.00, NE)
	Yes		1/ 49 (2.0)	NE (NE, NE)	0.874	0.80	(0.05, 12.82)
	No	Placebo qd + Fulv	1/103 (1.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)			

Soc: Musculoskeletal and connective tissue disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/112 (6.3)	NE (NE, NE)		0.081	5.33	(0.65, 43.78)
	Yes		3/ 57 (5.3)	NE (NE, NE)		0.089	7.79E7	(0.00, NE)
	< 3	Placebo qd + Fulv	1/112 (0.9)	NE (NE, NE)				
PIK4CA Mutation by location	>= 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/121 (6.6)	NE (NE, NE)		0.049	6.23	(0.78, 50.09)
	< 3		0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)		0.162	8.09E7	(0.00, NE)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)				
PIK3CA Mutation	Exon 9	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 77 (0.0)	NE (NE, NE)		0.163	5.59E7	(0.00, NE)
	Exon 20		3/ 92 (3.3)	NE (NE, NE)		0.012	8.53E7	(0.00, NE)
	Exon 9	Placebo qd + Fulv	6/ 68 (8.8)	NE (NE, NE)		0.221	1.3E8	(0.00, NE)
	E542K		0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)				
	E545X H1047X	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 20 (5.0)	NE (10.6, NE)		0.070	6.76E7	(0.00, NE)
	E542K		0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)		0.163	5.59E7	(0.00, NE)
	E545X H1047X		4/ 45 (8.9)	NE (NE, NE)				
			3/ 92 (3.3)	NE (NE, NE)				

Soc: Musculoskeletal and connective tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% CI) (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)			
	Positive	0/131 (0.0)	NE (NE, NE)			
Prior Tamoxifen Use	Negative	3/ 46 (6.5)	NE (18.7, NE)	0.438	2.41	(0.24, 23.71)
	Positive	7/120 (5.8)	NE (NE, NE)	0.013	2.71E7	(0.00, NE)
	No	1/110 (0.9)	NE (NE, NE)			
	Yes	0/ 61 (0.0)	NE (NE, NE)			
PTEN loss of expression	No	6/109 (5.5)	NE (39.5, NE)	0.069	5.68	(0.68, 47.21)
	Yes	4/ 60 (6.7)	NE (NE, NE)	0.137	5.06E7	(0.00, NE)
	No	1/156 (0.6)	NE (NE, NE)			
	Yes	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)			
Race Group 1	No	9/163 (5.5)	NE (NE, NE)	0.022	7.69	(0.97, 60.76)
	Yes	1/ 6 (16.7)	39.5 (NE, NE)			
	Asian	0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
	White	1/108 (0.9)	NE (NE, NE)			

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

Soc: Musculoskeletal and connective tissue disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]
						p-value	Hazard ratio [c]
Region 1	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 34 (5.9)	NE (NE, NE)		0.119	1.01E8 (0.00, NE)
	Other		1/ 17 (5.9)	NE (18.7, NE)		0.317	2.19E8
	White		6/117 (5.1)	NE (NE, NE)		0.176	3.90 (0.47, 32.62)
	Asia	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Europe		0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Latin America		0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)			
	North America		0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other		1/ 6 (16.7)	NE (3.2, NE)			
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 32 (6.3)	NE (NE, NE)		0.119	1.01E8 (0.00, NE)
	Europe		6/ 86 (7.0)	NE (39.5, NE)		0.042	5.87E7 (0.00, NE)
Prior inhibitor	CDK4/6	No prior use	Placebo qd + Fulv	1/160 (0.6)	NE (NE, NE)	0.515	0.41 (0.03, 6.62)
	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/160 (6.3)	NE (NE, NE)	0.015	8.42	(1.08, 65.97)

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

Soc: Musculoskeletal and connective tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Lung and/or metastases	Placebo qd + Fulv	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 85 (1.2)	NE (NE, NE)	0.025	2.56E7	(0.00, NE)
Visceral disease	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 85 (7.1)	NE (NE, NE)	0.246	3.39	(0.38, 30.35)
	Placebo qd + Fulv	4/ 84 (4.8)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 72 (0.0)	NE (NE, NE)	0.032	2.45E7	(0.00, NE)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 99 (1.0)	NE (NE, NE)	0.246	3.39	(0.38, 30.35)

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_07i.sas@@/main/1 05AUG20:10:16

Final

Table 11.4-7i
Time to first serious adverse event by SOC and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	0/ 88 (0.0)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years		0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 95 (7.4)	NE (NE, NE)	0.015	2.55E7	(0.00, NE)
	>= 65 Years		4/ 74 (5.4)	NE (NE, NE)	0.041	3.11E7	(0.00, NE)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	0/145 (0.0)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years		0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/149 (6.7)	NE (NE, NE)	0.002	2.97E7	(0.00, NE)
	>= 75 Years		1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.334	7.52E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	0/136 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/127 (6.3)	NE (NE, NE)	0.002	3.71E7	(0.00, NE)
	Yes		3/ 42 (7.1)	NE (NE, NE)	0.108	2.57E7	(0.00, NE)

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

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
ECOG performance status	0	Placebo qd + Fulv	0/113 (0.0)	NE (NE, NE)			
	1		0/ 57 (0.0)	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/112 (6.3)	NE (NE, NE)	0.008	2.97E7	(0.00, NE)
	1		4/ 56 (7.1)	NE (NE, NE)	0.063	7.23E7	(0.00, NE)
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + Fulv	0/ 70 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive		0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)		0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)		0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 68 (5.9)	NE (NE, NE)	0.035	9E7	(0.00, NE)
	First Line Endocrine Sensitive		2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)	0.132	9.17E7	(0.00, NE)

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

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)				
	3/ 41 (7.3)	NE (NE, NE)		0.089	7.83E7	(0.00, NE)
Endocrine status	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)				
	0/127 (0.0)	NE (NE, NE)				
	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
	1/ 23 (4.3)	NE (NE, NE)		0.361	6.79E7	(0.00, NE)
	8/119 (6.7)	NE (NE, NE)		0.004	3.05E7	(0.00, NE)
	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)		0.132	9.17E7	(0.00, NE)
Estr. & Porgest. receptor status	0/131 (0.0)	NE (NE, NE)				
	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				
	8/118 (6.8)	NE (NE, NE)		0.003	3.34E7	(0.00, NE)
	2/ 46 (4.3)	NE (NE, NE)		0.379	2.34E7	(0.00, NE)

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

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Prior chemotherapy use	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)				
Adjuvant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)				
Neoadjuvant	0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)				
No Prior Use	0/ 78 (0.0)	NE (NE, NE)				
Adjuvant	5/ 24 (20.8)	NE (NE, NE)		0.029	7.75E7	(0.00, NE)
Neoadjuvant	6/ 67 (9.0)	NE (NE, NE)		0.016	7.76E7	(0.00, NE)
No Prior Use	0/ 89 (0.0)	NE (NE, NE)				
Line of adv. anti-cancer treatment	0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)				
First Line	6/ 88 (6.8)	NE (NE, NE)		0.013	3.05E7	(0.00, NE)
Second Line	5/ 79 (6.3)	NE (NE, NE)		0.019	8.96E7	(0.00, NE)
First Line	0/ 118 (0.0)	NE (NE, NE)				
Second Line	0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)				
Presence of liver metastases	8/120 (6.7)	NE (NE, NE)		0.005	2.97E7	(0.00, NE)
No	3/ 49 (6.1)	NE (NE, NE)		0.074	8.6E7	(0.00, NE)
Yes	0/103 (0.0)	NE (NE, NE)				
No	0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)				
Yes						

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/112 (5.4)	NE (NE, NE)		0.018	2.77E7	(0.00, NE)
	Yes		5/ 57 (8.8)	NE (NE, NE)		0.015	3.59E7	(0.00, NE)
	< 3	Placebo qd + Fulv	0/112 (0.0)	NE (NE, NE)				
PIK4CA Mutation by location	>= 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)		0.005	2.9E7	(0.00, NE)
	< 3		8/121 (6.6)	NE (NE, NE)				
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	3/ 48 (6.3)	NE (NE, NE)		0.056	9.96E7	(0.00, NE)
PIK3CA Mutation	Exon 9		0/ 77 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 92 (4.3)	NE (NE, NE)		0.060	7.2E7	(0.00, NE)
	Exon 9		7/ 68 (10.3)	NE (NE, NE)		0.003	3.98E7	(0.00, NE)
	E542K	Placebo qd + Fulv	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)				
	E545X		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)				
	H1047X	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)		0.025	1.54E8	(0.00, NE)
	E542K		3/ 20 (15.0)	NE (NE, NE)				
	E545X		4/ 45 (8.9)	NE (NE, NE)		0.043	8.24E7	(0.00, NE)
	H1047X		4/ 92 (4.3)	NE (NE, NE)		0.060	7.2E7	(0.00, NE)

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 46 (4.3)	NE (NE, NE)	0.379	2.34E7	(0.00, NE)
Prior Tamoxifen Use	Negative	Placebo qd + Fulv	8/120 (6.7)	NE (NE, NE)	0.003	3.29E7	(0.00, NE)
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/110 (0.0)	NE (NE, NE)			
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + Fulv	0/ 61 (0.0)	NE (NE, NE)	0.005	2.91E7	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/109 (7.3)	NE (NE, NE)	0.056	3.66E7	(0.00, NE)
Race Group 1	No	Placebo qd + Fulv	3/ 60 (5.0)	NE (NE, NE)	<0.001	3.05E7	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	11/163 (6.7)	NE (NE, NE)			
Other White	Asian	Placebo qd + Fulv	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other White	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)			
			0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
			0/108 (0.0)	NE (NE, NE)			

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

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]
						p-value	Hazard ratio [c]
Region 1	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 34 (11.8)	NE (NE, NE)		0.032	9.35E7 (0.00, NE)
	Other White		0/ 17 (0.0) 7/117 (6.0)	NE (NE, NE) NE (NE, NE)		0.008	2.96E7 (0.00, NE)
	Asia	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Europe		0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Latin America		0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)			
	North America		0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other		0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 32 (12.5)	NE (NE, NE)		0.032	9.38E7 (0.00, NE)
	Europe		5/ 86 (5.8)	NE (NE, NE)		0.024	3.02E7 (0.00, NE)
	Latin America		0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)			
Prior inhibitor	CDK4/6 No prior use	Placebo qd + Fulv	0/ 18 (11.1) 0/160 (0.0)	NE (NE, NE) NE (NE, NE)		0.426	4.14E7 (0.00, NE)
	Prior use No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 11 (0.0) 10/160 (6.3)	NE (NE, NE) NE (NE, NE)		0.001	3.07E7 (0.00, NE)
	Prior use		1/ 9 (11.1)	NE (0.3, NE)		0.273	9.79E7 (0.00, NE)

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

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Lung and/or metastases	Placebo qd + Fulv	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 85 (9.4)	NE (NE, NE)	0.004	3.14E7	(0.00, NE)
Visceral disease	Placebo qd + Fulv	3/ 84 (3.6)	NE (NE, NE)	0.079	3.04E7	(0.00, NE)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 72 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 99 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 76 (5.3)	NE (NE, NE)	0.051	2.81E7	(0.00, NE)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 93 (7.5)	NE (NE, NE)	0.004	1.18E8	(0.00, NE)

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_07i.sas@@/main/1 05AUG20:10:16

Final

Table 11.4-8i
Time to first adverse event leading to discontinuation by SOC and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

Soc: Gastrointestinal disorders						Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				Median (95% (months) [b]	Time CI)	p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	0/ 88 (0.0)	NE (NE, NE)				
	>= 65 Years		1/ 83 (1.2)	NE (NE, NE)				
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 95 (3.2)	NE (NE, NE)		0.082	3.04E7	(0.00, NE)
	>= 65 Years		10/ 74 (13.5)	NE (NE, NE)		0.003	11.42	(1.46, 89.32)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	0/145 (0.0)	NE (NE, NE)				
	>= 75 Years		1/ 26 (3.8)	NE (NE, NE)				
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/149 (6.7)	NE (NE, NE)		0.002	2.87E7	(0.00, NE)
	>= 75 Years		3/ 20 (15.0)	NE (6.7, NE)		0.133	4.86	(0.50, 47.25)
	No	Placebo qd + Fulv	1/136 (0.7)	NE (NE, NE)				
	Yes		0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)				
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/127 (7.9)	NE (NE, NE)		0.006	10.22	(1.31, 79.95)
	Yes		3/ 42 (7.1)	NE (NE, NE)		0.116	2.47E7	(0.00, NE)

Soc: Gastrointestinal disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
ECOG performance status	0	Placebo qd + Fulv	1/113 (0.9)	NE (NE, NE)			
	1		0/ 57 (0.0)	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/112 (8.0)	NE (NE, NE)	0.014	8.60	(1.09, 67.86)
	1		4/ 56 (7.1)	NE (NE, NE)	0.046	8.11E7	(0.00, NE)
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + Fulv	0/ 70 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive		0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)		1/ 23 (4.3)	NE (10.6, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)		0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 68 (10.3)	NE (NE, NE)	0.009	7.91E7	(0.00, NE)
	First Line Endocrine Sensitive		0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			

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

Soc: Gastrointestinal disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	2/ 24 (8.3)	NE (NE, NE)		0.658	1.71	(0.15, 18.93)
	4/ 41 (9.8)	NE (NE, NE)		0.031	9.47E7	(0.00, NE)
Endocrine status	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)				
	1/127 (0.8)	NE (NE, NE)				
	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
	2/ 23 (8.7)	NE (NE, NE)		0.153	8.38E7	(0.00, NE)
	11/119 (9.2)	NE (NE, NE)		0.003	11.43	(1.47, 88.57)
	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)				
Estr. & Porgest. receptor status	0/131 (0.0)	NE (NE, NE)				
	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)				
	9/118 (7.6)	NE (NE, NE)		0.002	3.26E7	(0.00, NE)
	2/ 46 (4.3)	NE (NE, NE)		0.596	1.89	(0.17, 20.91)

Alpelisib (Piqray®)

Seite 1700 von 2085

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

Soc: Gastrointestinal disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Prior chemotherapy use	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)				
Adjuvant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)				
Neoadjuvant	1/ 65 (1.5)	NE (NE, NE)				
No Prior Use	3/ 78 (3.8)	NE (NE, NE)		0.074	3.16E7	(0.00, NE)
Adjuvant	2/ 24 (8.3)	NE (NE, NE)		0.430	3.79E7	(0.00, NE)
Neoadjuvant	8/ 67 (11.9)	NE (NE, NE)		0.009	9.78	(1.22, 78.56)
No Prior Use	0/ 89 (0.0)	NE (NE, NE)				
Line of adv. anti-cancer treatment	1/ 81 (1.2)	NE (NE, NE)				
First Line	7/ 88 (8.0)	NE (NE, NE)		0.010	2.8E7	(0.00, NE)
Second Line	6/ 79 (7.6)	NE (NE, NE)		0.056	6.12	(0.74, 50.91)
First Line	1/118 (0.8)	NE (NE, NE)				
Second Line	0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)				
Presence of liver metastases	9/120 (7.5)	NE (NE, NE)		0.014	8.67	(1.10, 68.44)
No	4/ 49 (8.2)	NE (NE, NE)		0.053	7.64E7	(0.00, NE)
Yes	0/103 (0.0)	NE (NE, NE)				
Presence of lung Metastases	1/ 68 (1.5)	NE (NE, NE)				
No						
Yes						

Soc: Gastrointestinal disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/112 (5.4)	NE (NE, NE)		0.023	2.57E7	(0.00, NE)
	Yes		7/ 57 (12.3)	NE (NE, NE)		0.017	8.36	(1.03, 68.01)
	< 3	Placebo qd + Fulv	0/112 (0.0)	NE (NE, NE)				
PIK4CA Mutation by location	>= 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 59 (1.7)	NE (NE, NE)		0.021	2.64E7	(0.00, NE)
	< 3		6/121 (5.0)	NE (NE, NE)		0.017	8.39	(1.03, 68.19)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)				
PIK3CA Mutation	Exon 9	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 77 (1.3)	NE (NE, NE)		0.016	2.51E7	(0.00, NE)
	Exon 20		7/ 92 (7.6)	NE (NE, NE)		0.042	6.70	(0.81, 55.66)
	Exon 9	Placebo qd + Fulv	6/ 68 (8.8)	NE (NE, NE)				
	E542K		0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)		0.317	8.04E7	(0.00, NE)
	E545X H1047X E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 43 (2.3) 0/ 80 (0.0) 1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE) NE (NE, NE) NE (9.3, NE)		0.115	4.77	(0.56, 40.83)
	E545X H1047X		5/ 45 (11.1) 7/ 92 (7.6)	NE (NE, NE) NE (NE, NE)		0.016	2.51E7	(0.00, NE)

Soc: Gastrointestinal disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% CI) (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/131 (0.0)	NE (NE, NE)	0.596	1.89	(0.17, 20.91)
Prior Tamoxifen Use	No	Placebo qd + Fulv	9/120 (7.5)	NE (NE, NE)	0.002	3.17E7	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/110 (0.0)	NE (NE, NE)	0.002	3.53E7	(0.00, NE)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + Fulv	5/ 60 (8.3)	NE (NE, NE)	0.193	3.85	(0.44, 33.79)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/163 (8.0)	NE (NE, NE)	0.002	11.92	(1.56, 91.18)
Race Group 1	Asian	Placebo qd + Fulv	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other White	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 40 (2.5)	NE (NE, NE)			
			0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
			0/108 (0.0)	NE (NE, NE)			

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

Soc: Gastrointestinal disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Log-rank	Hazard	Cox model [a]		
					test [a]		ratio [c]	95% CI [d]	
				Time	--		--		
				CI	p-value				
Region 1	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 34 (11.8)	NE (NE, NE)	0.125	4.74	(0.53, 42.44)		
	Other		3/ 17 (17.6)	NE (7.5, NE)	0.072	9.6E7	(0.00, NE)		
	White		6/117 (5.1)	NE (NE, NE)	0.031	2.4E7	(0.00, NE)		
	Asia	Placebo qd + Fulv	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)					
	Europe		0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)					
	Latin America		0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)					
	North America		0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)					
	Other		0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)					
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 32 (12.5)	NE (NE, NE)	0.130	4.66	(0.52, 41.79)		
	Europe		6/ 86 (7.0)	NE (NE, NE)	0.023	7.06E7	(0.00, NE)		
Prior inhibitor	CDK4/6	No prior use	Latin America	1/ 14 (7.1)	NE (NE, NE)	0.403	5.9E7	(0.00, NE)	
			North America	1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)	0.439	5.28E7	(0.00, NE)	
			Other	1/ 18 (5.6)	NE (NE, NE)	0.705	1.1E7	(0.00, NE)	
			Placebo qd + Fulv	1/160 (0.6)	NE (NE, NE)				
			Prior use		0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
			No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/160 (8.1)	NE (NE, NE)	0.002	12.70	(1.66, 97.14)
			Prior use		0/ 9 (0.0)	NE (NE, NE)			

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

Soc: Gastrointestinal disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Lung and/or metastases	Placebo qd + Fulv	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 85 (1.2)	NE (NE, NE)	0.029	2.84E7	(0.00, NE)
Visceral disease	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 85 (5.9)	NE (NE, NE)	0.021	7.91	(0.99, 63.31)
	Placebo qd + Fulv	8/ 84 (9.5)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 72 (0.0)	NE (NE, NE)	0.060	2.64E7	(0.00, NE)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 99 (1.0)	NE (NE, NE)	0.010	9.39	(1.19, 74.31)

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_08i.sas@@/main/1 05AUG20:10:14

Final

Table 11.4-8i
Time to first adverse event leading to discontinuation by SOC and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

Soc: General disorders and administration site conditions

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	0/ 88 (0.0)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years		0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 95 (3.2)	NE (NE, NE)	0.104	2.67E7	(0.00, NE)
	>= 65 Years		4/ 74 (5.4)	NE (NE, NE)	0.027	3.71E7	(0.00, NE)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	0/145 (0.0)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years		0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/149 (4.0)	NE (NE, NE)	0.017	2.8E7	(0.00, NE)
	>= 75 Years		1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.334	7.52E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	0/136 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/127 (5.5)	NE (NE, NE)	0.006	3.28E7	(0.00, NE)
	Yes		0/ 42 (0.0)	NE (NE, NE)			

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

Soc: General disorders and administration site conditions

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
ECOG performance status	0	NE (NE, NE)				
	1	NE (NE, NE)				
	0	NE (NE, NE)		0.028	2.85E7	(0.00, NE)
	1	NE (NE, NE)		0.161	7.91E7	(0.00, NE)
Endocr. Status & Line of Therapy	0/113 (0.0)	NE (NE, NE)				
	0/57 (0.0)	NE (NE, NE)				
	5/112 (4.5)	NE (NE, NE)				
	2/56 (3.6)	NE (NE, NE)				
	0/70 (0.0)	NE (NE, NE)				
	0/19 (0.0)	NE (NE, NE)				
	0/23 (0.0)	NE (NE, NE)				
	0/45 (0.0)	NE (NE, NE)				
	2/68 (2.9)	NE (NE, NE)		0.153	3.05E7	(0.00, NE)
	1/20 (5.0)	NE (NE, NE)		0.317	8.04E7	(0.00, NE)

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

Soc: General disorders and administration site conditions

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]	
				p-value		95% CI [d]	
Endocrine status	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)	0.378	6.4E7	(0.00, NE)	
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	3/ 41 (7.3)	NE (NE, NE)	0.063	9.36E7	(0.00, NE)	
	Primary resistant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Secondary resistant	0/127 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Primary resistant	1/ 23 (4.3)	NE (NE, NE)	0.264	1.03E8	(0.00, NE)	
	Secondary resistant	5/119 (4.2)	NE (NE, NE)	0.022	3.13E7	(0.00, NE)	
	Sensitive	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.317	8.04E7	(0.00, NE)	
	Estr. & Porgest. receptor status	Both positive	0/131 (0.0)	NE (NE, NE)			
		Positive Negative	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
Both positive		6/118 (5.1)	NE (NE, NE)	0.010	3.25E7	(0.00, NE)	
	Positive Negative	1/ 46 (2.2)	NE (NE, NE)	0.379	6.37E7	(0.00, NE)	

Alpelisib (Piqray®)

Seite 1708 von 2085

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

Soc: General disorders and administration site conditions

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant		0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use		0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 78 (1.3)	NE (NE, NE)	0.298	3.21E7	(0.00, NE)
Line of adv. anti-cancer treatment	Neoadjuvant		1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)	0.355	6.96E7	(0.00, NE)
	No Prior Use		5/ 67 (7.5)	NE (NE, NE)	0.019	9.08E7	(0.00, NE)
	First Line	Placebo qd + Fulv	0/ 89 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line		0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)			
Presence of liver metastases	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 88 (3.4)	NE (NE, NE)	0.086	2.92E7	(0.00, NE)
	Second Line		4/ 79 (5.1)	NE (NE, NE)	0.043	8.24E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	0/118 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)			
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/120 (5.8)	NE (NE, NE)	0.009	2.91E7	(0.00, NE)
	Yes		0/ 49 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Placebo qd + Fulv	0/103 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)			

Soc: General disorders and administration site conditions

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]
						p-value	Hazard ratio [c]
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/112 (2.7)	NE (NE, NE)		0.093	2.78E7 (0.00, NE)
	Yes		4/ 57 (7.0)	NE (NE, NE)		0.029	3.56E7 (0.00, NE)
	< 3	Placebo qd + Fulv	0/112 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	>= 3		0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)			
	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/121 (3.3)	NE (NE, NE)		0.051	2.83E7 (0.00, NE)
	>= 3	Placebo qd + Fulv	3/ 48 (6.3)	NE (NE, NE)		0.063	9.42E7 (0.00, NE)
PIK3CA Mutation	Exon 9		0/ 77 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 92 (3.3)	NE (NE, NE)		0.123	2.39E7 (0.00, NE)
	Exon 9		3/ 68 (4.4)	NE (NE, NE)		0.054	3.72E7 (0.00, NE)
	E542K	Placebo qd + Fulv	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E545X		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)			
	H1047X		0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E545X		3/ 45 (6.7)	NE (NE, NE)		0.086	7.92E7 (0.00, NE)
	H1047X		3/ 92 (3.3)	NE (NE, NE)		0.123	2.39E7 (0.00, NE)

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

Soc: General disorders and administration site conditions

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 46 (2.2)	NE (NE, NE)	0.379	6.37E7	(0.00, NE)
Prior Tamoxifen Use	Negative	Placebo qd + Fulv	6/120 (5.0)	NE (NE, NE)	0.011	3.18E7	(0.00, NE)
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/110 (0.0)	NE (NE, NE)			
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + Fulv	0/ 61 (0.0)	NE (NE, NE)	0.013	3.08E7	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/109 (5.5)	NE (NE, NE)	0.270	3.65E7	(0.00, NE)
Race Group 1	No	Placebo qd + Fulv	1/ 60 (1.7)	NE (NE, NE)	0.010	2.8E7	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)			
Other White	Asian	Placebo qd + Fulv	0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other White		0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
			0/108 (0.0)	NE (NE, NE)			

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

Soc: General disorders and administration site conditions

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Region 1	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 34 (2.9)	NE (NE, NE)		0.317	8.04E7	(0.00, NE)
	Other		1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)		0.403	5.9E7	(0.00, NE)
	White		5/117 (4.3)	NE (NE, NE)		0.038	2.6E7	(0.00, NE)
	Asia	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Europe		0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Latin America		0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)				
	North America		0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Other		0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 32 (3.1)	NE (NE, NE)		0.317	8.04E7	(0.00, NE)
	Europe		3/ 86 (3.5)	NE (NE, NE)		0.094	2.78E7	(0.00, NE)
Prior inhibitor	CDK4/6		1/ 14 (7.1)	NE (NE, NE)		0.403	5.9E7	(0.00, NE)
	No prior use	Placebo qd + Fulv	1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)		0.190	1.59E8	(0.00, NE)
	Prior use		1/ 18 (5.6)	NE (NE, NE)		0.705	1.1E7	(0.00, NE)
	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 160 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Prior use		0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)				
	No prior use		7/160 (4.4)	NE (NE, NE)		0.008	2.97E7	(0.00, NE)
	Prior use		0/ 9 (0.0)	NE (NE, NE)				

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

Soc: General disorders and administration site conditions

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Lung and/or metastases	Placebo qd + Fulv	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 85 (4.7)	NE (NE, NE)	0.044	3.01E7	(0.00, NE)
Visceral disease	Placebo qd + Fulv	3/ 84 (3.6)	NE (NE, NE)	0.086	2.92E7	(0.00, NE)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 72 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 99 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 76 (3.9)	NE (NE, NE)	0.093	2.78E7	(0.00, NE)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 93 (4.3)	NE (NE, NE)	0.035	3.37E7	(0.00, NE)

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_08i.sas@@/main/1 05AUG20:10:14

Final

Table 11.4-8i
Time to first adverse event leading to discontinuation by SOC and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	1/ 88 (1.1)	NE (30.7, NE)			
	>= 65 Years		0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 95 (4.2)	NE (NE, NE)	0.248	3.39	(0.38, 30.44)
	>= 65 Years		11/ 74 (14.9)	NE (NE, NE)	<0.001	1.15E8	(0.00, NE)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	1/145 (0.7)	NE (30.7, NE)			
	>= 75 Years		0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/149 (8.1)	NE (NE, NE)	0.003	11.21	(1.46, 86.23)
	>= 75 Years		3/ 20 (15.0)	NE (NE, NE)	0.043	1.21E8	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	1/136 (0.7)	NE (30.7, NE)			
	Yes		0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/127 (7.9)	NE (NE, NE)	0.005	10.60	(1.36, 82.90)
	Yes		5/ 42 (11.9)	NE (NE, NE)	0.034	2.67E7	(0.00, NE)

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
ECOG performance status	0	1/113 (0.9)	NE (NE, NE)			
	1	0/ 57 (0.0)	NE (NE, NE)			
	0	8/112 (7.1)	NE (NE, NE)	0.017	8.27	(1.03, 66.15)
	1	7/ 56 (12.5)	NE (NE, NE)	0.008	8.07E7	(0.00, NE)
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	0/ 70 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	1/ 19 (5.3)	NE (30.7, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	5/ 68 (7.4)	NE (NE, NE)	0.025	2.99E7	(0.00, NE)
	First Line Endocrine Sensitive	5/ 20 (25.0)	NE (5.6, NE)	0.071	5.95	(0.67, 52.46)

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

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)				
	5/ 41 (12.2)	NE (21.2, NE)		0.016	9.63E7	(0.00, NE)
Endocrine status	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)				
	0/127 (0.0)	NE (NE, NE)				
	1/ 19 (5.3)	NE (30.7, NE)				
	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)				
	10/119 (8.4)	NE (NE, NE)		0.001	3.13E7	(0.00, NE)
	5/ 20 (25.0)	NE (5.6, NE)		0.071	5.95	(0.67, 52.46)
Estr. & Porgest. receptor status	1/131 (0.8)	NE (30.7, NE)				
	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				
	13/118 (11.0)	NE (NE, NE)		<0.001	15.13	(1.98, 115.70)
	2/ 46 (4.3)	NE (NE, NE)		0.285	5.13E7	(0.00, NE)

Alpelisib (Piqray®)

Seite 1716 von 2085

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	1/ 83 (1.2)	NE (30.7, NE)			
	Neoadjuvant		0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use		0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 78 (5.1)	NE (NE, NE)	0.164	4.20	(0.47, 37.75)
Line of adv. anti-cancer treatment	Neoadjuvant		3/ 24 (12.5)	NE (NE, NE)	0.110	6.92E7	(0.00, NE)
	No Prior Use		8/ 67 (11.9)	NE (21.2, NE)	0.003	9E7	(0.00, NE)
	First Line	Placebo qd + Fulv	1/ 89 (1.1)	NE (30.7, NE)			
	Second Line		0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)			
Presence of liver metastases	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/ 88 (11.4)	NE (NE, NE)	0.006	10.30	(1.31, 80.63)
	Second Line		5/ 79 (6.3)	NE (NE, NE)	0.028	7.87E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	1/118 (0.8)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)			
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/120 (10.8)	NE (NE, NE)	0.002	12.64	(1.65, 96.67)
	Yes		2/ 49 (4.1)	NE (NE, NE)	0.133	3.36E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	0/103 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		1/ 68 (1.5)	NE (30.7, NE)			

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	11/112 (9.8)	NE (NE, NE)		0.001	2.74E7	(0.00, NE)
	Yes		4/ 57 (7.0)	NE (NE, NE)		0.180	4.08	(0.45, 37.36)
	< 3	Placebo qd + Fulv	0/112 (0.0)	NE (NE, NE)				
PIK4CA Mutation by location	>= 3		1/ 59 (1.7)	NE (30.7, NE)				
	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/121 (11.6)	NE (NE, NE)		<0.001	2.89E7	(0.00, NE)
	>= 3	Placebo qd + Fulv	1/ 48 (2.1)	NE (NE, NE)		0.272	3.62E7	(0.00, NE)
PIK3CA Mutation	Exon 9		0/ 77 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 92 (5.4)	NE (NE, NE)		0.162	4.11	(0.48, 35.24)
	E542K	Placebo qd + Fulv	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)		0.009	9.35E7	(0.00, NE)
	E545X		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)				
	H1047X		1/ 80 (1.3)	NE (30.7, NE)				
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)				
	E545X		6/ 45 (13.3)	NE (21.2, NE)		0.016	7.8E7	(0.00, NE)
	H1047X		5/ 92 (5.4)	NE (NE, NE)		0.162	4.11	(0.48, 35.24)

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/131 (0.8)	NE (30.7, NE)	0.285	5.13E7	(0.00, NE)
Prior Tamoxifen Use	Negative	Placebo qd + Fulv	2/ 46 (4.3)	NE (NE, NE)	<0.001	14.97	(1.96, 114.45)
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/120 (10.8)	NE (NE, NE)	<0.001	17.25	(2.26, 131.41)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + Fulv	1/110 (0.9)	NE (30.7, NE)	<0.001	14.77	(1.95, 111.79)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 61 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	14.77	(1.95, 111.79)
Race Group 1	No	Placebo qd + Fulv	15/109 (13.8)	NE (NE, NE)	<0.001	14.77	(1.95, 111.79)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 60 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	14.77	(1.95, 111.79)
Other White	No	Placebo qd + Fulv	15/163 (9.2)	NE (NE, NE)	<0.001	14.77	(1.95, 111.79)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	14.77	(1.95, 111.79)
Asian	No	Placebo qd + Fulv	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	14.77	(1.95, 111.79)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	14.77	(1.95, 111.79)
White	No	Placebo qd + Fulv	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	14.77	(1.95, 111.79)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/108 (0.9)	NE (30.7, NE)	<0.001	14.77	(1.95, 111.79)

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Region 1	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 34 (14.7)	NE (21.2, NE)		0.008	1.21E8	(0.00, NE)	
	Other		2/ 17 (11.8)	NE (8.7, NE)		0.145	9.06E7	(0.00, NE)	
	White		8/117 (6.8)	NE (NE, NE)		0.030	7.15	(0.89, 57.28)	
	Asia	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)					
	Europe		1/ 86 (1.2)	NE (30.7, NE)					
	Latin America		0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)					
	North America		0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)					
	Other		0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)					
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 32 (15.6)	NE (21.2, NE)		0.008	1.21E8	(0.00, NE)	
	Europe		7/ 86 (8.1)	NE (NE, NE)		0.039	6.73	(0.83, 54.85)	
Prior inhibitor	CDK4/6	Latin America	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)					
		North America	3/ 19 (15.8)	NE (NE, NE)		0.032	1.39E8	(0.00, NE)	
		Other	0/ 18 (0.0)	NE (NE, NE)					
		No prior use	Placebo qd + Fulv	1/160 (0.6)	NE (NE, NE)				
		Prior use		0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)				
		No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/160 (9.4)	NE (NE, NE)		<0.001	15.31	(2.02, 115.92)
Prior use		0/ 9 (0.0)	NE (NE, NE)						

Soc: Metabolism and nutrition disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Lung and/or metastases	Placebo qd + Fulv	1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 85 (0.0)	NE (NE, NE)	0.004	11.11	(1.43, 86.07)
Visceral disease	Alpelisib 300mg qd + Fulv	11/ 85 (12.9)	NE (NE, NE)	0.040	3.13E7	(0.00, NE)
	Placebo qd + Fulv	4/ 84 (4.8)	NE (NE, NE)			
	No	0/ 72 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes	1/ 99 (1.0)	NE (30.7, NE)	0.002	2.79E7	(0.00, NE)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/ 76 (13.2)	NE (NE, NE)	0.017	3.46E7	(0.00, NE)
	Yes	5/ 93 (5.4)	NE (NE, NE)			

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_08i.sas@@/main/1 05AUG20:10:14

Final

Table 11.4-8i
Time to first adverse event leading to discontinuation by SOC and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a] p-value	Hazard ratio [c]	Cox model [a] 95% CI [d]
Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders							
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	0/ 88 (0.0)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years		0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 95 (9.5)	NE (NE, NE)	0.004	7.52E7	(0.00, NE)
	>= 65 Years		5/ 74 (6.8)	NE (NE, NE)	0.023	8.34E7	(0.00, NE)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	0/145 (0.0)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years		0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/149 (8.1)	NE (NE, NE)	<0.001	2.84E7	(0.00, NE)
	>= 75 Years		2/ 20 (10.0)	NE (7.2, NE)	0.148	8.47E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	0/136 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/127 (9.4)	NE (NE, NE)	<0.001	3.13E7	(0.00, NE)
	Yes		2/ 42 (4.8)	NE (NE, NE)	0.191	2.56E7	(0.00, NE)

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

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
ECOG performance status	0	Placebo qd + Fulv	0/113 (0.0)	NE (NE, NE)			
	1		0/ 57 (0.0)	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/112 (10.7)	NE (NE, NE)	<0.001	2.93E7	(0.00, NE)
	1		2/ 56 (3.6)	NE (NE, NE)	0.157	8.06E7	(0.00, NE)
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + Fulv	0/ 70 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive		0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)		0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)		0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 68 (8.8)	NE (NE, NE)	0.014	8.17E7	(0.00, NE)
	First Line Endocrine Sensitive		3/ 20 (15.0)	NE (NE, NE)	0.093	7.66E7	(0.00, NE)

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

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)				
	2/ 41 (4.9)	NE (NE, NE)		0.056	1.95E8	(0.00, NE)
Endocrine status	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)				
	0/127 (0.0)	NE (NE, NE)				
	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
	2/ 23 (8.7)	NE (NE, NE)		0.637	1.23E7	(0.00, NE)
	9/119 (7.6)	NE (NE, NE)		0.002	3.08E7	(0.00, NE)
	3/ 20 (15.0)	NE (NE, NE)		0.093	7.66E7	(0.00, NE)
Estr. & Porgest. receptor status	0/131 (0.0)	NE (NE, NE)				
	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				
	11/118 (9.3)	NE (NE, NE)		<0.001	3.14E7	(0.00, NE)
	2/ 46 (4.3)	NE (NE, NE)		0.196	6.82E7	(0.00, NE)

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

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant		0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use		0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 78 (3.8)	NE (NE, NE)	0.091	7.81E7	(0.00, NE)
Line of adv. anti-cancer treatment	Neoadjuvant		6/ 24 (25.0)	NE (8.8, NE)	0.024	7.18E7	(0.00, NE)
	No Prior Use		5/ 67 (7.5)	NE (NE, NE)	0.026	8.2E7	(0.00, NE)
	First Line	Placebo qd + Fulv	0/ 89 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line		0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)			
Presence of liver metastases	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 88 (10.2)	NE (NE, NE)	0.002	3.03E7	(0.00, NE)
	Second Line		5/ 79 (6.3)	NE (NE, NE)	0.019	9.03E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	0/118 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)			
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/120 (10.0)	NE (NE, NE)	<0.001	3.09E7	(0.00, NE)
	Yes		2/ 49 (4.1)	NE (NE, NE)	0.221	6.2E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	0/103 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)			

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]
						p-value	Hazard ratio [c]
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/112 (5.4)	NE (NE, NE)		0.020	2.69E7 (0.00, NE)
	Yes		8/ 57 (14.0)	NE (NE, NE)		0.002	3.6E7 (0.00, NE)
	< 3	Placebo qd + Fulv	0/112 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	>= 3		0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)			
	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/121 (8.3)	NE (NE, NE)		0.002	2.73E7 (0.00, NE)
	>= 3	Placebo qd + Fulv	4/ 48 (8.3)	NE (NE, NE)		0.040	8.61E7 (0.00, NE)
PIK3CA Mutation	Exon 9		0/ 77 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 92 (8.7)	NE (NE, NE)		0.006	8.39E7 (0.00, NE)
	Exon 9		6/ 68 (8.8)	NE (NE, NE)		0.007	9.93E7 (0.00, NE)
	E542K	Placebo qd + Fulv	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E545X H1047X E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)		0.080	1.34E8 (0.00, NE)
	E545X H1047X		4/ 45 (8.9)	NE (NE, NE)		0.0501	7.74E7 (0.00, NE)
			8/ 92 (8.7)	NE (NE, NE)		0.006	8.39E7 (0.00, NE)

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

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 46 (4.3)	NE (NE, NE)	0.196	6.82E7	(0.00, NE)
Prior Tamoxifen Use	Negative	Placebo qd + Fulv	11/120 (9.2)	NE (NE, NE)	<0.001	3.07E7	(0.00, NE)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/110 (0.0)	NE (NE, NE)	0.002	3.22E7	(0.00, NE)
PTEN loss of expression	Yes	Placebo qd + Fulv	0/ 61 (0.0)	NE (NE, NE)	0.029	7.99E7	(0.00, NE)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/109 (8.3)	NE (NE, NE)	<0.001	2.84E7	(0.00, NE)
Race Group 1	Yes	Placebo qd + Fulv	5/ 60 (8.3)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)			
Other White	Yes	Placebo qd + Fulv	14/163 (8.6)	NE (NE, NE)			
	Asian	Placebo qd + Fulv	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
Other White	Other	Placebo qd + Fulv	0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)			
	White	Placebo qd + Fulv	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
			0/108 (0.0)	NE (NE, NE)			

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

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]
						p-value	Hazard ratio [c]
Region 1	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 34 (14.7)	NE (NE, NE)		0.016	9.58E7 (0.00, NE)
	Other		1/ 17 (5.9)	NE (8.8, NE)		0.197	1.52E8 (0.00, NE)
	White		8/117 (6.8)	NE (NE, NE)		0.010	2.51E7 (0.00, NE)
	Asia	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Europe		0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Latin America		0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)			
	North America		0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other		0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 32 (15.6)	NE (NE, NE)		0.015	9.68E7 (0.00, NE)
	Europe		6/ 86 (7.0)	NE (NE, NE)		0.018	2.81E7 (0.00, NE)
Prior inhibitor	CDK4/6	No prior use	Placebo qd + Fulv	0/160 (0.0)	NE (NE, NE)	0.540	4.06E7 (0.00, NE)
	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/160 (8.1)	NE (NE, NE)	<0.001	2.94E7	(0.00, NE)

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

Soc: Skin and Subcutaneous tissue disorders

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Lung and/or metastases	Placebo qd + Fulv	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 85 (0.0)	NE (NE, NE)	0.013	3.05E7	(0.00, NE)
Visceral disease	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 85 (7.1)	NE (NE, NE)	0.005	2.96E7	(0.00, NE)
	Placebo qd + Fulv	8/ 84 (9.5)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 72 (0.0)	NE (NE, NE)	0.051	2.81E7	(0.00, NE)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 76 (6.6)	NE (NE, NE)	0.002	3.34E7	(0.00, NE)
		9/ 93 (9.7)	NE (NE, NE)			

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_08i.sas@@/main/1 05AUG20:10:14

Final

4.7.8.7.6 Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse nach PT: 3. Datenschnitt

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Log-rank test [a]		Cox model [a]	
				Time CI)	p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
PT: Amylase increased							
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	5/ 88 (5.7)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years		7/ 83 (8.4)	NE (NE, NE)			
	< 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 95 (3.2)	NE (NE, NE)	0.138	0.35	(0.08, 1.49)
	>= 65 Years		3/ 74 (4.1)	NE (NE, NE)	0.211	0.43	(0.11, 1.67)
Age Group 2	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	10/145 (6.9)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years		2/ 26 (7.7)	NE (NE, NE)			
	< 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/149 (4.0)	NE (NE, NE)	0.066	0.40	(0.14, 1.10)
	>= 75 Years		0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)	0.329	0.00	(0.00, NE)
Bone lesions only	No	Placebo qd + Fulv	9/136 (6.6)	NE (NE, NE)			
	Yes		3/ 35 (8.6)	NE (NE, NE)			

PT: Amylase increased

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
ECOG performance status	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/127 (3.1)	NE (NE, NE)		0.086	0.37	(0.11, 1.21)
	Yes		2/ 42 (4.8)	NE (26.7, NE)		0.362	0.44	(0.07, 2.67)
	0	Placebo qd + Fulv	7/113 (6.2)	NE (NE, NE)				
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 57 (8.8)	NE (NE, NE)		0.266	0.53	(0.17, 1.66)
Endocr. Status & Line of Therapy	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/112 (4.5)	NE (NE, NE)		0.067	0.17	(0.02, 1.45)
	1	Placebo qd + Fulv	1/ 56 (1.8)	NE (18.6, NE)				
	First Line Endocrine Resistant		4/ 70 (5.7)	NE (24.8, NE)				
	First Line Endocrine Sensitive		3/ 19 (15.8)	NE (12.0, NE)				
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)		2/ 23 (8.7)	NE (NE, NE)				
	Second Line (progression following metastatic treatment only)		1/ 45 (2.2)	NE (NE, NE)				

PT: Amylase increased

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
First Line Endocrine Resistant	1/ 68 (1.5)	NE (NE, NE)		0.096	0.19	(0.02, 1.69)
First Line Endocrine Sensitive	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)		0.215	0.26	(0.03, 2.55)
Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	1/ 24 (4.2)	NE (18.6, NE)		0.360	0.34	(0.03, 3.80)
Second Line (progression following metastatic treatment only)	2/ 41 (4.9)	NE (26.7, NE)		0.725	1.55	(0.13, 18.36)
Endocrine status						
Primary resistant	4/ 22 (18.2)	24.8 (22.2, 24.8)				
Secondary resistant	5/127 (3.9)	NE (NE, NE)				
Sensitive	3/ 19 (15.8)	NE (12.0, NE)				
Primary resistant	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)		0.194	0.00	(0.00, NE)
Secondary resistant	4/119 (3.4)	NE (NE, NE)		0.547	0.67	(0.18, 2.51)
Sensitive	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)		0.215	0.26	(0.03, 2.55)
Estr. & Porgest. receptor status						
Both positive	11/131 (8.4)	NE (NE, NE)				

PT: Amylase increased

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Prior chemotherapy use	Positive Negative		1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)				
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/118 (3.4)	NE (NE, NE)	0.026	0.29	(0.09, 0.92)	
	Positive Negative		2/ 46 (4.3)	NE (NE, NE)	0.762	1.45	(0.13, 16.28)	
	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	8/ 83 (9.6)	NE (24.8, NE)				
Line of adv. anti-cancer treatment	Neoadjuvant		2/ 22 (9.1)	NE (22.2, NE)				
	No Prior Use		2/ 65 (3.1)	NE (NE, NE)				
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 78 (3.8)	NE (NE, NE)	0.034	0.26	(0.07, 0.99)	
	Neoadjuvant		0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)	0.082	0.00	(0.00, NE)	
	No Prior Use		3/ 67 (4.5)	NE (24.0, NE)	0.604	1.60	(0.27, 9.64)	
	First Line	Placebo qd + Fulv	7/ 89 (7.9)	NE (NE, NE)				
Presence of liver metastases	Second Line		5/ 81 (6.2)	NE (NE, NE)				
	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 88 (2.3)	NE (NE, NE)	0.032	0.21	(0.04, 1.01)	
	Second Line		4/ 79 (5.1)	NE (26.7, NE)	0.411	0.57	(0.15, 2.21)	
	No	Placebo qd + Fulv	11/118 (9.3)	NE (NE, NE)				
	Yes		1/ 53 (1.9)	NE (12.0, NE)				
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/120 (5.0)	NE (NE, NE)	0.083	0.42	(0.16, 1.15)	

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

PT: Amylase increased

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of lung Metastases	Yes	0/ 49 (0.0)	NE (NE, NE)		0.221	0.00	(0.00, NE)
	No	9/103 (8.7)	NE (NE, NE)				
Number of metastatic sites	Yes	3/ 68 (4.4)	NE (23.3, NE)		0.032	0.29	(0.09, 0.96)
	No	4/112 (3.6)	NE (NE, NE)				
	< 3	2/ 57 (3.5)	NE (NE, NE)				
	>= 3	8/112 (7.1)	NE (NE, NE)				
PIK4CA Mutation by location	< 3	4/ 59 (6.8)	NE (22.2, NE)		0.165	0.46	(0.15, 1.41)
	>= 3	5/121 (4.1)	NE (NE, NE)				
	Exon 20	1/ 48 (2.1)	NE (NE, NE)				
	Exon 9	4/ 80 (5.0)	NE (NE, NE)				
PIK3CA Mutation	Exon 20	7/ 77 (9.1)	NE (24.8, NE)		0.073	0.17	(0.02, 1.53)
	Exon 9	1/ 92 (1.1)	NE (NE, NE)				
	E542K	5/ 68 (7.4)	NE (26.7, NE)				
	E545X	5/ 29 (17.2)	NE (22.2, NE)				
	H1047X	1/ 43 (2.3)	NE (NE, NE)		0.518	0.68	(0.22, 2.17)
	H1047X	4/ 80 (5.0)	NE (NE, NE)				

PT: Amylase increased

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 20 (10.0)	NE (26.7, NE)		0.173	0.33	(0.06, 1.75)
	E545X		3/ 45 (6.7)	NE (24.0, NE)		0.404	2.54	(0.26, 24.43)
	H1047X		1/ 92 (1.1)	NE (NE, NE)		0.073	0.17	(0.02, 1.53)
	Negative	Placebo qd + Fulv	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)				
Prior Tamoxifen Use	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	11/131 (8.4)	NE (NE, NE)		0.762	1.45	(0.13, 16.28)
	Negative		2/ 46 (4.3)	NE (NE, NE)				
	Positive	Placebo qd + Fulv	4/120 (3.3)	NE (NE, NE)		0.025	0.29	(0.09, 0.92)
	No		7/110 (6.4)	NE (NE, NE)				
PTEN loss of expression	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 61 (8.2)	NE (NE, NE)		0.251	0.49	(0.14, 1.69)
	No		4/109 (3.7)	NE (NE, NE)				
	Yes	Placebo qd + Fulv	2/ 60 (3.3)	NE (NE, NE)		0.125	0.29	(0.05, 1.54)
	No		10/156 (6.4)	NE (NE, NE)				
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 14 (7.1)	NE (3.1, NE)		0.121	0.46	(0.17, 1.26)
	No		6/163 (3.7)	NE (NE, NE)				
	Yes		0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)		0.317	0.00	(0.00, NE)

PT: Amylase increased

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% CI) [b]	Log-rank test [a]		Cox model [a]		
			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]		
Race Group 1	Asian	Placebo qd + Fulv	2/ 40 (5.0)	NE (NE, NE)			
	Other White		1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)			
	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/108 (7.4)	NE (NE, NE)	0.713	0.64	(0.06, 7.06)
	Other White		1/ 34 (2.9)	NE (NE, NE)			
	Other White		0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)	0.232	0.00	(0.00, NE)
	White		5/117 (4.3)	NE (NE, NE)	0.113	0.41	(0.13, 1.28)
Region 1	Asia	Placebo qd + Fulv	2/ 38 (5.3)	NE (NE, NE)			
	Europe		7/ 86 (8.1)	NE (NE, NE)			
	Latin America		1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)			
	North America		2/ 24 (8.3)	24.8 (24.8, NE)			
	Other		0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 32 (3.1)	NE (NE, NE)	0.691	0.62	(0.06, 6.82)
	Europe		2/ 86 (2.3)	NE (NE, NE)	0.034	0.21	(0.04, 1.03)
	Latin America		1/ 14 (7.1)	NE (26.7, NE)	0.908	1.18	(0.07, 20.82)
	North America		1/ 19 (5.3)	NE (24.0, NE)	0.401	0.37	(0.03, 4.16)
	Other		1/ 18 (5.6)	NE (NE, NE)	0.480	4.71E7	(0.00, NE)
Prior inhibitor	CDK4/6 No prior use	Placebo qd + Fulv	12/160 (7.5)	NE (NE, NE)			
	Prior use		0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			

PT: Amylase increased

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Lung and/or Liver metastases	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/160 (3.8)	NE (NE, NE)		0.045	0.38	(0.14, 1.01)
	Prior use		0/ 9 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Absent	Placebo qd + Fulv	10/ 86 (11.6)	NE (24.8, NE)				
	Present	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 85 (2.4)	NE (NE, NE)		0.028	0.29	(0.09, 0.94)
Visceral disease	Absent		4/ 85 (4.7)	NE (NE, NE)				
	Present		2/ 84 (2.4)	NE (NE, NE)		0.884	0.86	(0.12, 6.15)
	No	Placebo qd + Fulv	9/ 72 (12.5)	NE (24.8, NE)				
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 99 (3.0)	NE (NE, NE)		0.017	0.23	(0.06, 0.86)
	No		3/ 76 (3.9)	NE (NE, NE)				
	Yes		3/ 93 (3.2)	NE (NE, NE)		0.799	1.26	(0.21, 7.57)

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Aphthous ulcer

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	1/ 88 (1.1)	NE (NE, NE)	0.016	8.33	(1.06, 65.21)
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	10/ 95 (10.5)	NE (NE, NE)	0.012	8.81	(1.13, 68.97)
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 74 (0.0)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	1/145 (0.7)	NE (NE, NE)	0.024	6.9E7	(0.00, NE)
	>= 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)			
ECOG performance status	No	Placebo qd + Fulv	1/136 (0.7)	NE (NE, NE)	0.012	9.71	(1.16, 81.20)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Placebo qd + Fulv	4/127 (3.1)	NE (NE, NE)	0.157	8.06E7	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 42 (14.3)	NE (NE, NE)			
	0	Placebo qd + Fulv	1/113 (0.9)	NE (NE, NE)	0.012	9.71	(1.16, 81.20)
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 57 (0.0)	NE (NE, NE)			
	0	Placebo qd + Fulv	8/112 (7.1)	NE (NE, NE)	0.157	8.06E7	(0.00, NE)
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 56 (3.6)	NE (NE, NE)			

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

PT: Aphthous ulcer

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	0/ 70 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	6/ 68 (8.8)	NE (NE, NE)	0.017	7.71E7	(0.00, NE)
	First Line Endocrine Sensitive	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.937	1.12	(0.07, 17.96)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	1/ 24 (4.2)	NE (15.7, NE)	0.386	6.22E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	2/ 41 (4.9)	NE (NE, NE)	0.216	6.66E7	(0.00, NE)
Endocrine status	Primary resistant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant	0/127 (0.0)	NE (NE, NE)			

PT: Aphthous ulcer

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Estr. & Porgest. receptor status	Sensitive	1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)			
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Secondary resistant	9/119 (7.6)	NE (NE, NE)	0.004	2.84E7	(0.00, NE)
	Sensitive	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.937	1.12	(0.07, 17.96)
	Both positive	Placebo qd + Fulv	0/131 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Positive Negative	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)	0.002
Prior chemotherapy use	Positive Negative	2/ 46 (4.3)	NE (NE, NE)	0.789	1.39	(0.13, 15.33)
	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	1/ 83 (1.2)	NE (NE, NE)		
	Neoadjuvant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use	0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)			
Line of adv. anti-cancer treatment	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 78 (3.8)	NE (NE, NE)	0.339	2.88 (0.30, 27.87)
	Neoadjuvant	2/ 24 (8.3)	NE (15.7, NE)	0.304	5.74E7	(0.00, NE)
	No Prior Use	5/ 67 (7.5)	NE (NE, NE)	0.040	6.99E7	(0.00, NE)
	First Line	Placebo qd + Fulv	1/ 89 (1.1)	NE (NE, NE)		
	Second Line	0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 88 (8.0)	NE (NE, NE)	0.041	6.63 (0.82, 53.96)
Presence of liver metastases	Second Line	3/ 79 (3.8)	NE (NE, NE)	0.101	7.25E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	0/118 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Yes	1/ 53 (1.9)	NE (NE, NE)			

PT: Aphthous ulcer

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time	Log-rank	Cox model
					CI)	test [a]	[a]
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/120 (6.7)	NE (NE, NE)	0.005	2.97E7	(0.00, NE)
	Yes		2/ 49 (4.1)	NE (15.7, NE)			
	No	Placebo qd + Fulv	0/103 (0.0)	NE (NE, NE)	0.728	1.53	(0.14, 17.36)
	Yes		1/ 68 (1.5)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/112 (7.1)	NE (NE, NE)	0.008	2.65E7	(0.00, NE)
	Yes		2/ 57 (3.5)	NE (NE, NE)			
	< 3	Placebo qd + Fulv	0/112 (0.0)	NE (NE, NE)	0.566	2.00	(0.18, 22.11)
	>= 3		1/ 59 (1.7)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/121 (5.8)	NE (NE, NE)	0.010	2.81E7	(0.00, NE)
	>= 3		3/ 48 (6.3)	NE (15.7, NE)			
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)	0.262	3.39	(0.35, 32.71)
	Exon 9		1/ 77 (1.3)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 92 (5.4)	NE (NE, NE)	0.051	6.31E7	(0.00, NE)
	Exon 9		3/ 68 (4.4)	NE (NE, NE)			
	E542K	Placebo qd + Fulv	1/ 29 (3.4)	NE (NE, NE)	0.284	3.22	(0.33, 31.05)
	E545X		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)			
	H1047X		0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)	0.981	1.04	(0.06, 16.75)
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)			
E545X		2/ 45 (4.4)	NE (NE, NE)	0.168	7.65E7	(0.00, NE)	
H1047X		5/ 92 (5.4)	NE (NE, NE)				0.051

PT: Aphthous ulcer

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/131 (0.0)	NE (NE, NE)	0.789	1.39	(0.13, 15.33)
Prior Tamoxifen Use	Negative	Placebo qd + Fulv	2/ 46 (4.3)	NE (NE, NE)	0.002	3.72E7	(0.00, NE)
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/120 (6.7)	NE (NE, NE)	0.041	6.97E7	(0.00, NE)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + Fulv	0/110 (0.0)	NE (NE, NE)	0.123	4.73	(0.54, 41.26)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 61 (1.6)	NE (NE, NE)	0.026	7.42	(0.93, 59.40)
Race Group 1	No	Placebo qd + Fulv	5/109 (4.6)	NE (NE, NE)	0.386	6.22E7	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 60 (8.3)	NE (NE, NE)	0.601	2.07	(0.13, 33.51)
Region 1	Asian	Placebo qd + Fulv	1/156 (0.6)	NE (NE, NE)	0.005	2.62E7	(0.00, NE)
	Other White Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Asian	Placebo qd + Fulv	2/ 6 (33.3)	NE (2.8, NE)			
	Other White Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Europe	Placebo qd + Fulv	1/ 20 (5.0)	NE (8.5, NE)			
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/108 (0.0)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	0/ 34 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 34 (0.0)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)			
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/117 (7.7)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE)			
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE)			

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

PT: Aphthous ulcer

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	Latin America	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)			
	North America	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Asia	0/ 32 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Europe	8/ 86 (9.3)	NE (NE, NE)	0.033	7.01	(0.87, 56.27)
	Latin America	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)			
	North America	1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)	0.480	1.28E8	(0.00, NE)
	Other	1/ 18 (5.6)	NE (NE, NE)	0.705	1.1E7	(0.00, NE)
Prior inhibitor	CDK4/6 No prior use	Placebo qd + 1/160 (0.6)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	Prior use	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	Alpelisib 9/160 (5.6)	NE (NE, NE)	0.015	8.52	(1.08, 67.33)
		300mg qd + Fulv				
	Prior use	1/ 9 (11.1)	NE (2.8, NE)	0.317	8.04E7	(0.00, NE)
Lung and/or Liver metastases	Absent	Placebo qd + 0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	Present	1/ 85 (1.2)	NE (NE, NE)			
	Absent	Alpelisib 8/ 85 (9.4)	NE (NE, NE)	0.005	2.92E7	(0.00, NE)
		300mg qd + Fulv				
	Present	2/ 84 (2.4)	NE (NE, NE)	0.654	1.72	(0.16, 19.08)
Visceral disease	No	Placebo qd + 0/ 72 (0.0)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	Yes	1/ 99 (1.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 8/ 76 (10.5)	NE (NE, NE)	0.005	2.88E7	(0.00, NE)
		300mg qd + Fulv				
	Yes	2/ 93 (2.2)	NE (NE, NE)	0.654	1.72	(0.16, 19.08)

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

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/3 17AUG20:14:02

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Rash

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	6/ 88 (6.8)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 83 (7.2)	NE (NE, NE)	<0.001	7.02	(2.96, 16.67)
Age Group 2	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	39/ 95 (41.1)	NE (2.6, NE)	<0.001	6.92	(2.86, 16.71)
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	30/ 74 (40.5)	NE (5.7, NE)	<0.001	6.10	(3.20, 11.62)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	11/145 (7.6)	NE (NE, NE)	<0.001	16.58	(2.09, 131.46)
	>= 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 26 (3.8)	NE (NE, NE)	<0.001	8.57	(4.07, 18.05)
Bone lesions only	No	Placebo qd + Fulv	8/136 (5.9)	NE (NE, NE)	0.010	3.85	(1.28, 11.54)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 35 (11.4)	NE (27.5, NE)	<0.001	6.48	(3.28, 12.82)
ECOG performance status	No	Placebo qd + Fulv	53/127 (41.7)	NE (5.7, NE)	<0.001	9.54	(2.20, 41.42)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/ 42 (38.1)	NE (2.4, NE)	<0.001	6.48	(3.28, 12.82)
	0	Placebo qd + Fulv	10/113 (8.8)	NE (NE, NE)	<0.001	9.54	(2.20, 41.42)
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 57 (3.5)	NE (NE, NE)	<0.001	6.48	(3.28, 12.82)
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	51/112 (45.5)	NE (2.5, NE)	<0.001	6.48	(3.28, 12.82)
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	18/ 56 (32.1)	NE (10.9, NE)	<0.001	9.54	(2.20, 41.42)

PT: Rash

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	4/ 70 (5.7)	NE (23.5, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	1/ 23 (4.3)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	5/ 45 (11.1)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	24/ 68 (35.3)	NE (10.9, NE)	<0.001	8.05	(2.78, 23.32)
	First Line Endocrine Sensitive	9/ 20 (45.0)	NE (0.4, NE)	0.006	10.28	(1.30, 81.53)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	9/ 24 (37.5)	NE (0.5, NE)	0.008	9.81	(1.24, 77.84)
Endocrine status	Second Line (progression following metastatic treatment only)	19/ 41 (46.3)	NE (2.1, NE)	0.001	4.48	(1.64, 12.19)
	Primary resistant	2/ 22 (9.1)	23.5 (23.5, NE)			
	Secondary resistant	9/127 (7.1)	NE (NE, NE)			

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

PT: Rash

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Estr. & Porgest. receptor status	Sensitive	1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)				
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 23 (39.1)	9.5 (1.9, NE)	0.007	10.40	(1.30, 83.03)
	Secondary resistant		48/119 (40.3)	NE (8.0, NE)	<0.001	6.95	(3.40, 14.22)
	Sensitive		9/ 20 (45.0)	NE (0.4, NE)	0.006	10.28	(1.30, 81.53)
Prior chemotherapy use	Both positive	Placebo qd + Fulv	9/131 (6.9)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative		3/ 38 (7.9)	NE (NE, NE)			
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	51/118 (43.2)	NE (5.6, NE)	<0.001	8.14	(3.99, 16.60)
	Positive Negative		16/ 46 (34.8)	NE (10.9, NE)	0.007	4.76	(1.36, 16.68)
Line of adv. anti-cancer treatment	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	6/ 83 (7.2)	NE (27.5, NE)			
	Neoadjuvant		0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use		6/ 65 (9.2)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	26/ 78 (33.3)	NE (NE, NE)	<0.001	5.17	(2.13, 12.57)
Presence of liver metastases	Neoadjuvant		11/ 24 (45.8)	NE (0.4, NE)	<0.001	8.43E7	(0.00, NE)
	No Prior Use		32/ 67 (47.8)	13.8 (1.9, NE)	<0.001	6.32	(2.61, 15.31)
	First Line	Placebo qd + Fulv	5/ 89 (5.6)	NE (NE, NE)			
	Second Line		6/ 81 (7.4)	NE (NE, NE)			
Presence of liver metastases	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	33/ 88 (37.5)	NE (10.9, NE)	<0.001	8.30	(3.23, 21.33)
	Second Line		34/ 79 (43.0)	NE (2.4, NE)	<0.001	6.88	(2.88, 16.42)
	No	Placebo qd + Fulv	11/118 (9.3)	NE (NE, NE)			
	Yes		1/ 53 (1.9)	NE (NE, NE)			

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

PT: Rash

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time	Log-rank	Cox model
					CI)	test [a]	[a]
					--	--	
					p-value	Hazard	95% CI [d]
						ratio [c]	
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	45/120 (37.5)	NE (13.8, NE)	<0.001	4.72	(2.44, 9.14)
	Yes	Placebo qd + Fulv	24/ 49 (49.0)	8.0 (0.8, NE)	<0.001	32.02	(4.32, 237.55)
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/103 (7.8)	NE (NE, NE)	<0.001	6.01	(2.83, 12.77)
	Yes	Placebo qd + Fulv	4/ 68 (5.9)	NE (NE, NE)	<0.001	8.78	(3.04, 25.35)
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/112 (7.1)	NE (NE, NE)	<0.001	6.31	(2.98, 13.36)
	>= 3	Placebo qd + Fulv	4/ 59 (6.8)	NE (NE, NE)	<0.001	10.94	(3.27, 36.67)
PIK3CA Mutation	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	47/121 (38.8)	NE (10.9, NE)	<0.001	4.99	(2.33, 10.69)
	>= 3	Placebo qd + Fulv	22/ 48 (45.8)	NE (0.5, NE)	<0.001	12.49	(3.78, 41.31)
E542K	Exon 9	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 77 (3.9)	NE (NE, NE)	<0.001	10.32	(1.23, 86.26)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	40/ 92 (43.5)	NE (2.6, NE)	0.008	9.6E7	(0.00, NE)
E545X H1047X	Exon 9	Alpelisib 300mg qd + Fulv	27/ 68 (39.7)	NE (5.7, NE)	<0.001	4.99	(2.33, 10.69)
	E542K	Placebo qd + Fulv	1/ 29 (3.4)	NE (23.5, NE)	<0.001	4.99	(2.33, 10.69)
E545X H1047X	E545X	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	9.6E7	(0.00, NE)
	H1047X	Placebo qd + Fulv	8/ 80 (10.0)	NE (NE, NE)	<0.001	4.99	(2.33, 10.69)
E542K	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 20 (30.0)	NE (1.9, NE)	0.008	10.32	(1.23, 86.26)
	E545X H1047X	Placebo qd + Fulv	19/ 45 (42.2)	NE (2.1, NE)	<0.001	9.6E7	(0.00, NE)
E545X H1047X	E545X	Alpelisib 300mg qd + Fulv	40/ 92 (43.5)	NE (2.6, NE)	<0.001	4.99	(2.33, 10.69)
	H1047X	Placebo qd + Fulv	40/ 92 (43.5)	NE (2.6, NE)	<0.001	4.99	(2.33, 10.69)

PT: Rash

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	3/ 38 (7.9)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/131 (6.9)	NE (NE, NE)	0.007	4.76	(1.36, 16.68)
Prior Tamoxifen Use	Negative	Placebo qd + Fulv	16/ 46 (34.8)	NE (10.9, NE)	<0.001	8.19	(4.02, 16.70)
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	52/120 (43.3)	NE (5.6, NE)	<0.001	5.07	(2.53, 10.15)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + Fulv	10/110 (9.1)	NE (NE, NE)	<0.001	16.28	(3.85, 68.79)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 61 (3.3)	NE (NE, NE)	<0.001	6.74	(3.65, 12.46)
Race Group 1	No	Placebo qd + Fulv	43/109 (39.4)	NE (9.5, NE)	<0.001	6.74	(3.65, 12.46)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	26/ 60 (43.3)	NE (1.3, NE)	<0.001	16.28	(3.85, 68.79)
Region 1	No	Placebo qd + Fulv	12/156 (7.7)	NE (NE, NE)	0.001	4.52	(1.64, 12.45)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)	0.002	1.62E8	(0.00, NE)
Other White Asian	Other White Asian	Placebo qd + Fulv	6/ 40 (15.0)	NE (27.5, NE)	<0.001	12.32	(4.43, 34.26)
	Other White Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/108 (3.7)	NE (NE, NE)	0.002	1.62E8	(0.00, NE)
Other White Asia	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	16/ 34 (47.1)	NE (1.0, NE)	<0.001	12.32	(4.43, 34.26)
	Other White Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 17 (35.3)	NE (0.5, NE)	0.002	1.62E8	(0.00, NE)
Europe	Europe	Placebo qd + Fulv	46/117 (39.3)	NE (10.9, NE)	<0.001	12.32	(4.43, 34.26)
	Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 38 (15.8)	NE (27.5, NE)	0.002	1.62E8	(0.00, NE)
			1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE)			

PT: Rash

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Latin America	1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)				
North America	3/ 24 (12.5)	23.5 (9.0, 23.5)				
Other	1/ 6 (16.7)	NE (0.1, NE)				
Asia	Alpelisib 14/ 32 (43.8)	NE (1.4, NE)		0.006	3.86	(1.38, 10.81)
	300mg qd + Fulv					
Europe	38/ 86 (44.2)	NE (1.9, NE)		<0.001	47.25	(6.48, 344.35)
Latin America	3/ 14 (21.4)	NE (1.0, NE)		0.268	3.55	(0.34, 37.47)
North America	5/ 19 (26.3)	NE (5.7, NE)		0.473	1.69	(0.40, 7.23)
Other	9/ 18 (50.0)	NE (0.4, NE)		0.545	1.92	(0.22, 16.55)
Lung and/or Liver metastases	Absent	Placebo qd + 8/ 86 (9.3)	NE (NE, NE)			
	Present	Fulv				
	Absent	Alpelisib 32/ 85 (37.6)	NE (10.9, NE)	<0.001	4.63	(2.13, 10.07)
	Present	300mg qd + Fulv 37/ 84 (44.0)	13.8 (3.8, NE)	<0.001	11.61	(4.13, 32.61)

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/3 17AUG20:14:02

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Aspartate aminotransferase increased

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + 5/ 88 (5.7)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Fulv 3/ 83 (3.6)	NE (NE, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 10/ 95 (10.5)	NE (32.2, NE)	0.407	1.58	(0.53, 4.68)
	>= 65 Years	300mg qd + Fulv 9/ 74 (12.2)	NE (NE, NE)	0.051	3.42	(0.92, 12.71)
	< 75 Years	Placebo qd + 8/145 (5.5)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years	Fulv 0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 17/149 (11.4)	NE (NE, NE)	0.163	1.81	(0.78, 4.23)
	>= 75 Years	300mg qd + Fulv 2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)	0.141	8.83E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + 8/136 (5.9)	NE (NE, NE)			
	Yes	Fulv 0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)			
Endocr. Status & Line of Therapy	No	Alpelisib 10/127 (7.9)	NE (NE, NE)	0.725	1.18	(0.46, 3.02)
	Yes	300mg qd + Fulv 9/ 42 (21.4)	NE (28.5, NE)	0.004	7.41E7	(0.00, NE)
	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + 3/ 70 (4.3)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	Fulv 0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			

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

PT: Aspartate aminotransferase increased

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)				
Second Line (progression following metastatic treatment only)	3/ 45 (6.7)	NE (NE, NE)				
First Line Endocrine Resistant	8/ 68 (11.8)	NE (NE, NE)		0.107	2.85	(0.75, 10.78)
First Line Endocrine Sensitive	2/ 20 (10.0)	NE (32.2, NE)		0.157	8.04E7	(0.00, NE)
Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	4/ 24 (16.7)	NE (27.7, NE)		0.130	5.45E7	(0.00, NE)
Second Line (progression following metastatic treatment only)	4/ 41 (9.8)	NE (17.5, NE)		0.447	1.79	(0.39, 8.20)
Endocrine status Primary resistant	2/ 22 (9.1)	NE (18.4, NE)				
Secondary resistant Sensitive	6/127 (4.7)	NE (NE, NE)				
Primary resistant	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
Primary resistant	2/ 23 (8.7)	NE (NE, NE)		0.868	0.84	(0.11, 6.66)
Secondary resistant	14/119 (11.8)	NE (NE, NE)		0.068	2.40	(0.91, 6.31)

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

PT: Aspartate aminotransferase increased

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Estr. & Porgest. receptor status	Sensitive	2/ 20 (10.0)	NE (32.2, NE)	0.157	8.04E7	(0.00, NE)
	Both positive	6/131 (4.6)	NE (NE, NE)			
Prior chemotherapy use	Positive Negative Both positive	2/ 38 (5.3)	NE (NE, NE)	0.042	2.60	(1.00, 6.76)
	Positive Negative Adjuvant	15/118 (12.7)	NE (NE, NE)			
Line of adv. anti-cancer treatment	Positive Negative Adjuvant	4/ 46 (8.7)	NE (28.5, NE)	0.494	1.81	(0.32, 10.22)
	Neoadjuvant No Prior Use Adjuvant	4/ 83 (4.8)	NE (NE, NE)			
Presence of liver metastases	Neoadjuvant No Prior Use Adjuvant	1/ 22 (4.5)	NE (18.4, NE)	0.067	2.78	(0.89, 8.66)
	Neoadjuvant No Prior Use Adjuvant	3/ 65 (4.6)	NE (NE, NE)			
Presence of lung Metastases	Neoadjuvant No Prior Use Adjuvant	12/ 78 (15.4)	NE (32.2, NE)	0.956	1.07	(0.09, 12.30)
	Neoadjuvant No Prior Use First Line	5/ 67 (7.5)	NE (NE, NE)			
Presence of lung Metastases	Neoadjuvant No Prior Use First Line	2/ 24 (8.3)	NE (28.5, NE)	0.456	1.72	(0.41, 7.23)
	Neoadjuvant No Prior Use First Line	3/ 89 (3.4)	NE (NE, NE)			
Presence of lung Metastases	Second Line First Line	5/ 81 (6.2)	NE (NE, NE)	0.048	3.42	(0.94, 12.44)
	Second Line First Line	10/ 88 (11.4)	NE (NE, NE)			
Presence of lung Metastases	Second Line No	9/ 79 (11.4)	NE (27.7, NE)	0.322	1.73	(0.58, 5.20)
	Second Line No	4/118 (3.4)	NE (NE, NE)			
Presence of lung Metastases	Yes	4/ 53 (7.5)	NE (NE, NE)	0.027	3.27	(1.08, 9.95)
	No	14/120 (11.7)	NE (NE, NE)			
Presence of lung Metastases	Yes	5/ 49 (10.2)	NE (27.7, NE)	0.997	1.00	(0.25, 4.03)
	No	4/103 (3.9)	NE (NE, NE)			

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

PT: Aspartate aminotransferase increased

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	Yes	4/ 68 (5.9)	NE (NE, NE)				
	No	16/112 (14.3)	NE (32.2, NE)		0.017	3.50	(1.17, 10.49)
		Alpelisib 300mg qd + Fulv					
Number of metastatic sites	Yes	3/ 57 (5.3)	NE (27.7, NE)		0.841	0.85	(0.18, 3.97)
	< 3	6/112 (5.4)	NE (NE, NE)				
	>= 3	2/ 59 (3.4)	NE (NE, NE)				
	< 3	13/121 (10.7)	NE (NE, NE)		0.168	1.95	(0.74, 5.14)
		Alpelisib 300mg qd + Fulv					
PIK4CA Mutation by location	>= 3	6/ 48 (12.5)	NE (27.7, NE)		0.060	4.31	(0.83, 22.25)
	Exon 20	4/ 80 (5.0)	NE (NE, NE)				
	Exon 9	4/ 77 (5.2)	NE (NE, NE)				
		Alpelisib 300mg qd + Fulv			0.339	1.80	(0.53, 6.07)
PIK3CA Mutation	Exon 9	11/ 68 (16.2)	NE (27.7, NE)		0.037	3.19	(1.01, 10.10)
	E542K	2/ 29 (6.9)	NE (18.4, NE)				
	E545X	1/ 43 (2.3)	NE (NE, NE)				
	H1047X	4/ 80 (5.0)	NE (NE, NE)				
		Alpelisib 300mg qd + Fulv			0.411	2.11	(0.34, 12.95)
Progesterone receptor status	E542K	3/ 20 (15.0)	NE (17.5, NE)				
	E545X	8/ 45 (17.8)	NE (27.7, NE)		0.022	7.87	(0.98, 63.39)
	H1047X	8/ 92 (8.7)	NE (NE, NE)		0.339	1.80	(0.53, 6.07)
	Negative	2/ 38 (5.3)	NE (NE, NE)				
		Alpelisib 300mg qd + Fulv					
	Positive	6/131 (4.6)	NE (NE, NE)				
	Negative	4/ 46 (8.7)	NE (28.5, NE)		0.494	1.81	(0.32, 10.22)

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

PT: Aspartate aminotransferase increased

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Prior Tamoxifen Use	Positive		15/120 (12.5)	NE (NE, NE)	0.045	2.57	(0.99, 6.66)
	No	Placebo qd + Fulv	6/110 (5.5)	NE (NE, NE)			
PTEN loss of expression	Yes		2/ 61 (3.3)	NE (NE, NE)	0.144	2.08	(0.76, 5.68)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	11/109 (10.1)	NE (32.2, NE)			
	Yes		8/ 60 (13.3)	NE (NE, NE)			
	No	Placebo qd + Fulv	7/156 (4.5)	NE (NE, NE)			
Race Group 1	Yes		0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)	0.041	2.42	(1.01, 5.80)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	18/163 (11.0)	NE (NE, NE)			
	Asian	Placebo qd + Fulv	1/ 6 (16.7)	NE (27.7, NE)			
	Other White Asian	Placebo qd + Fulv	2/ 40 (5.0)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.081	5.70	(0.63, 51.53)
	Other White Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/108 (4.6)	NE (NE, NE)			
	Other White Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 34 (11.8)	NE (NE, NE)			
	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	4/ 17 (23.5)	NE (6.2, NE)			
	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	11/117 (9.4)	NE (NE, NE)			
	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	2/ 38 (5.3)	NE (NE, NE)			
	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	5/ 86 (5.8)	NE (NE, NE)			
	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)			
Other White Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 24 (4.2)	NE (9.0, NE)				
	Other White Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	0.146	4.63	(0.48, 44.77)
	Other White Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 32 (9.4)	NE (NE, NE)			

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

PT: Aspartate aminotransferase increased

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Europe	8/ 86 (9.3)	NE (32.2, NE)		0.403	1.61	(0.52, 4.92)	
Latin America	4/ 14 (28.6)	27.7 (6.2, 27.7)		0.078	8.81E7	(0.00, NE)	
North America	3/ 19 (15.8)	NE (8.1, NE)		0.345	2.85	(0.29, 27.59)	
Other	1/ 18 (5.6)	NE (NE, NE)		0.513	4.33E7	(0.00, NE)	
Prior inhibitor	CDK4/6 No prior use	Placebo qd +	7/160 (4.4)	NE (NE, NE)			
		Fulv					
	No prior use	Prior use	1/ 11 (9.1)	NE (NE, NE)			
		Alpelisib	19/160 (11.9)	NE (NE, NE)	0.028	2.56	(1.07, 6.10)
Prior use	300mg qd + Fulv	0/ 9 (0.0)	NE (NE, NE)	0.371	0.00	(0.00, NE)	

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/3 17AUG20:14:02

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Nausea

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	16/ 88 (18.2)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	19/ 83 (22.9)	NE (NE, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	45/ 95 (47.4)	14.7 (3.7, NE)	<0.001	3.22	(1.79, 5.78)
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	37/ 74 (50.0)	6.6 (1.5, NE)	<0.001	2.68	(1.54, 4.68)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	32/145 (22.1)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 26 (11.5)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	71/149 (47.7)	14.7 (3.7, NE)	<0.001	2.60	(1.71, 3.97)
	>= 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	11/ 20 (55.0)	5.8 (0.3, NE)	<0.001	7.46	(2.01, 27.64)
	No	Placebo qd + Fulv	26/136 (19.1)	NE (NE, NE)			
ECOG performance status	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 35 (25.7)	NE (NE, NE)			
	No	Placebo qd + Fulv	61/127 (48.0)	14.7 (3.7, NE)	<0.001	3.09	(1.95, 4.90)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	21/ 42 (50.0)	7.2 (1.7, NE)	0.030	2.32	(1.06, 5.08)
	0	Placebo qd + Fulv	20/113 (17.7)	NE (NE, NE)			
ECOG performance status	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/ 57 (26.3)	NE (NE, NE)			
	0	Placebo qd + Fulv	55/112 (49.1)	14.7 (3.7, NE)	<0.001	3.65	(2.16, 6.17)
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	27/ 56 (48.2)	27.3 (1.3, NE)	0.039	1.95	(1.02, 3.72)

PT: Nausea

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	15/ 70 (21.4)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	3/ 23 (13.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	12/ 45 (26.7)	NE (13.6, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	35/ 68 (51.5)	6.4 (1.2, NE)	<0.001	2.82	(1.53, 5.20)
	First Line Endocrine Sensitive	7/ 20 (35.0)	NE (1.5, NE)	0.030	7.28	(0.89, 59.50)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	11/ 24 (45.8)	27.3 (0.4, NE)	0.013	5.47	(1.21, 24.82)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	25/ 41 (61.0)	2.5 (0.3, 16.9)	<0.001	3.75	(1.79, 7.86)
Estr. & Porgest. receptor status	Both positive	29/131 (22.1)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative	6/ 38 (15.8)	NE (12.9, NE)			

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

PT: Nausea

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
					p-value		95% CI [d]
Prior chemotherapy use	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	56/118 (47.5)	14.7 (4.2, NE)	<0.001	2.67	(1.68, 4.23)
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	25/ 46 (54.3)	2.2 (0.5, NE)	<0.001	4.73	(1.78, 12.53)
	Negative	Placebo qd + Fulv	16/ 83 (19.3)	NE (NE, NE)			
Line of adv. anti-cancer treatment	Neoadjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 22 (22.7)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/ 65 (20.0)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	37/ 78 (47.4)	27.3 (1.7, NE)	<0.001	2.96	(1.61, 5.42)
Presence of liver metastases	Neoadjuvant	Placebo qd + Fulv	10/ 24 (41.7)	14.7 (1.8, NE)	0.295	1.74	(0.59, 5.10)
	No Prior Use	Placebo qd + Fulv	35/ 67 (52.2)	5.6 (0.3, NE)	<0.001	3.70	(1.91, 7.18)
	First Line	Placebo qd + Fulv	16/ 89 (18.0)	NE (NE, NE)			
Presence of lung Metastases	Second Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	19/ 81 (23.5)	NE (NE, NE)			
	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	42/ 88 (47.7)	NE (1.7, NE)	<0.001	3.16	(1.77, 5.63)
	Second Line	Placebo qd + Fulv	40/ 79 (50.6)	14.7 (1.9, 27.3)	<0.001	2.74	(1.57, 4.76)
Presence of lung Metastases	No	Placebo qd + Fulv	26/118 (22.0)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 53 (17.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	59/120 (49.2)	7.2 (1.9, NE)	<0.001	2.91	(1.83, 4.65)
Presence of lung Metastases	Yes	Placebo qd + Fulv	23/ 49 (46.9)	14.7 (2.5, 27.3)	0.003	3.04	(1.39, 6.63)
	No	Placebo qd + Fulv	24/103 (23.3)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	11/ 68 (16.2)	NE (NE, NE)			
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	56/112 (50.0)	7.2 (1.7, NE)	<0.001	2.56	(1.58, 4.13)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	26/ 57 (45.6)	14.7 (4.2, NE)	<0.001	3.75	(1.80, 7.82)

PT: Nausea

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
PIK4CA Mutation by location	Placebo qd + Fulv	18/ 80 (22.5)	NE (NE, NE)			
	Exon 9 Exon 20	15/ 77 (19.5) 48/ 92 (52.2)	NE (NE, NE) 6.6 (1.5, NE)	<0.001	3.40	(1.91, 6.04)
PIK3CA Mutation	300mg qd + Fulv	26/ 68 (38.2)	27.3 (6.5, NE)	0.015	2.17	(1.14, 4.12)
	Exon 9 E542K	5/ 29 (17.2)	NE (NE, NE)			
	E545X H1047X	9/ 43 (20.9) 18/ 80 (22.5)	NE (NE, NE) NE (NE, NE)			
	E542K	6/ 20 (30.0)	NE (5.8, NE)	0.502	1.53	(0.44, 5.28)
Progesterone receptor status	300mg qd + Fulv	18/ 45 (40.0) 48/ 92 (52.2)	27.3 (5.5, NE) 6.6 (1.5, NE)	0.044 <0.001	2.22 3.40	(1.00, 4.96) (1.91, 6.04)
	Placebo qd + Fulv	6/ 38 (15.8)	NE (12.9, NE)			
Prior Tamoxifen Use	Positive	29/131 (22.1)	NE (NE, NE)			
	Negative	25/ 46 (54.3)	2.2 (0.5, NE)	<0.001	4.73	(1.78, 12.53)
PTEN loss of expression	300mg qd + Fulv	56/120 (46.7)	14.7 (5.5, NE)	<0.001	2.60	(1.64, 4.13)
	Placebo qd + Fulv	25/110 (22.7)	NE (NE, NE)			
PTEN loss of expression	Yes	10/ 61 (16.4)	NE (NE, NE)			
	No	56/109 (51.4)	5.8 (1.7, NE)	<0.001	3.06	(1.88, 4.98)
PTEN loss of expression	300mg qd + Fulv	26/ 60 (43.3)	27.3 (6.5, NE)	0.004	2.79	(1.34, 5.83)
	Placebo qd + Fulv	33/156 (21.2)	NE (NE, NE)			
	Yes	2/ 14 (14.3)	NE (NE, NE)			

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

PT: Nausea

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
					p-value		95% CI [d]
Race Group 1	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	78/163 (47.9)	14.7 (4.2, NE)	<0.001	2.82	(1.87, 4.25)
	Yes		4/ 6 (66.7)	14.4 (0.2, 27.3)	0.208	3.61	(0.44, 29.29)
	Asian	Placebo qd + Fulv	4/ 40 (10.0)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 20 (25.0) 24/108 (22.2)	NE (5.7, NE) NE (NE, NE)	<0.001	8.09	(2.72, 24.07)
	Other White Asia		8/ 17 (47.1) 54/117 (46.2)	NE (0.5, NE) 14.7 (5.5, NE)	0.026 <0.001	3.89 2.33	(1.10, 13.75) (1.43, 3.80)
		Placebo qd + Fulv	3/ 38 (7.9)	NE (NE, NE)			
	Europe		16/ 86 (18.6)	NE (NE, NE)			
	Latin America		3/ 17 (17.6)	NE (8.1, NE)			
	North America		11/ 24 (45.8)	13.6 (1.4, NE)			
	Other Asia		2/ 6 (33.3)	NE (0.1, NE)			
		Alpelisib 300mg qd + Fulv	19/ 32 (59.4)	4.2 (0.3, NE)	<0.001	10.51	(3.05, 36.16)
	Europe		40/ 86 (46.5)	14.7 (2.5, NE)	<0.001	2.82	(1.58, 5.04)
	Latin America		4/ 14 (28.6)	27.3 (14.7, 27.3)	0.612	1.53	(0.29, 7.99)
North America		13/ 19 (68.4)	0.3 (0.2, NE)	0.056	2.26	(0.95, 5.39)	
Other		6/ 18 (33.3)	NE (0.2, NE)	0.883	1.14	(0.21, 6.20)	
Prior inhibitor	CDK4/6 No prior use	Placebo qd + Fulv	31/160 (19.4)	NE (NE, NE)			
	Prior use		4/ 11 (36.4)	NE (0.3, NE)			
	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	75/160 (46.9)	14.7 (5.5, NE)	<0.001	2.89	(1.90, 4.39)
	Prior use		7/ 9 (77.8)	0.2 (0.0, 6.5)	0.051	3.36	(0.94, 12.03)

PT: Nausea

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Lung and/or Liver metastases	Placebo qd + Fulv	20/ 86 (23.3)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/ 85 (17.6)	NE (NE, NE)	<0.001	2.64	(1.54, 4.52)
Visceral disease	Placebo qd + Fulv	42/ 85 (49.4)	7.2 (1.7, NE)	<0.001	3.31	(1.83, 6.01)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	40/ 84 (47.6)	14.7 (2.5, NE)	<0.001	2.72	(1.52, 4.86)
	Placebo qd + Fulv	17/ 72 (23.6)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	18/ 99 (18.2)	NE (NE, NE)	<0.001	2.98	(1.71, 5.19)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	39/ 76 (51.3)	7.2 (1.5, NE)	<0.001		
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	43/ 93 (46.2)	14.7 (4.2, NE)	<0.001		

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/3 17AUG20:14:02

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Blood creatinine increased

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	1/ 88 (1.1)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)	0.149	4.28	(0.50, 36.70)
Age Group 2	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	5/ 95 (5.3)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/ 74 (21.6)	NE (25.8, NE)	<0.001	9.68E7	(0.00, NE)
Bone lesions only	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	1/145 (0.7)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)	0.001	13.24	(1.75, 100.45)
ECOG performance status	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	15/149 (10.1)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 20 (30.0)	NE (5.6, NE)	0.004	1.21E8	(0.00, NE)
0	No	Placebo qd + Fulv	1/136 (0.7)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	16.47	(2.18, 124.29)
1	No	Placebo qd + Fulv	16/127 (12.6)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 42 (11.9)	NE (NE, NE)	0.038	6.96E7	(0.00, NE)
0	0	Placebo qd + Fulv	1/113 (0.9)	NE (NE, NE)			
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 57 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	14.37	(1.90, 108.79)
1	0	Placebo qd + Fulv	15/112 (13.4)	NE (NE, NE)			
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 56 (10.7)	NE (NE, NE)	0.009	9.18E7	(0.00, NE)

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

PT: Blood creatinine increased

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	0/ 70 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	1/ 23 (4.3)	NE (11.4, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	12/ 68 (17.6)	NE (NE, NE)	<0.001	7.73E7	(0.00, NE)
	First Line Endocrine Sensitive	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.317	8.04E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)	0.379	0.31	(0.02, 4.94)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	6/ 41 (14.6)	NE (21.2, NE)	0.012	8.62E7	(0.00, NE)
Endocrine status	Primary resistant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant	1/127 (0.8)	NE (NE, NE)			

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

PT: Blood creatinine increased

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
Primary resistant	1/ 23 (4.3)	NE (NE, NE)		0.264	1.03E8	(0.00, NE)
	18/119 (15.1)	NE (NE, NE)		<0.001	18.73	(2.50, 140.49)
Secondary resistant	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)		0.317	8.04E7	(0.00, NE)
Sensitive	1/131 (0.8)	NE (NE, NE)				
Both positive	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				
Positive Negative	14/118 (11.9)	NE (NE, NE)		<0.001	14.40	(1.89, 109.78)
Both positive	7/ 46 (15.2)	NE (NE, NE)		0.012	7.33E7	(0.00, NE)
Positive Negative	1/ 83 (1.2)	NE (NE, NE)				
Adjuvant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)				
Neoadjuvant	0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)				
No Prior Use	8/ 78 (10.3)	NE (NE, NE)		0.027	7.42	(0.92, 59.47)
Adjuvant	1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)		0.617	1.27E7	(0.00, NE)
Neoadjuvant	12/ 67 (17.9)	NE (NE, NE)		<0.001	9.17E7	(0.00, NE)
No Prior Use	0/ 89 (0.0)	NE (NE, NE)				
First Line	1/ 81 (1.2)	NE (NE, NE)				
Second Line	13/ 88 (14.8)	NE (NE, NE)		<0.001	2.69E7	(0.00, NE)
First Line	8/ 79 (10.1)	NE (NE, NE)		0.020	7.99	(1.00, 64.05)
Second Line	1/118 (0.8)	NE (NE, NE)				
No	0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)				
Yes						

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

PT: Blood creatinine increased

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time	Log-rank	Cox model	
					CI)	test [a]	[a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/120 (10.8)	NE (NE, NE)		0.002	12.45	(1.63, 95.21)
	Yes		8/ 49 (16.3)	NE (25.8, NE)		0.006	2.93E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	1/103 (1.0)	NE (NE, NE)				
	Yes		0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)				
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	17/112 (15.2)	NE (NE, NE)		<0.001	14.83	(1.97, 111.44)
	Yes		4/ 57 (7.0)	NE (NE, NE)		0.032	3.43E7	(0.00, NE)
	< 3	Placebo qd + Fulv	1/112 (0.9)	NE (NE, NE)				
	>= 3		0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)				
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/121 (10.7)	NE (NE, NE)		0.003	11.67	(1.52, 89.35)
	>= 3		8/ 48 (16.7)	NE (NE, NE)		0.003	9.28E7	(0.00, NE)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Exon 9		1/ 77 (1.3)	NE (NE, NE)				
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/ 92 (13.0)	NE (NE, NE)		0.002	2.36E7	(0.00, NE)
	Exon 9		8/ 68 (11.8)	NE (NE, NE)		0.011	9.14	(1.14, 73.12)
	E542K	Placebo qd + Fulv	1/ 29 (3.4)	NE (NE, NE)				
	E545X		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)				
	H1047X		0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)				
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 20 (10.0)	NE (21.2, NE)		0.364	2.92	(0.26, 32.93)
	E545X		4/ 45 (8.9)	NE (NE, NE)		0.051	7.64E7	(0.00, NE)
	H1047X		12/ 92 (13.0)	NE (NE, NE)		0.002	2.36E7	(0.00, NE)

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

PT: Blood creatinine increased

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/131 (0.8)	NE (NE, NE)	0.012	7.33E7	(0.00, NE)
Prior Tamoxifen Use	Negative	Placebo qd + Fulv	7/ 46 (15.2)	NE (NE, NE)	<0.001	14.27	(1.87, 108.80)
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/120 (11.7)	NE (NE, NE)	<0.001	3.11E7	(0.00, NE)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + Fulv	0/110 (0.0)	NE (NE, NE)	0.042	6.64	(0.81, 54.23)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 61 (1.6)	NE (NE, NE)	<0.001	2.75E7	(0.00, NE)
Race Group 1	No	Placebo qd + Fulv	14/109 (12.8)	NE (NE, NE)	0.317	0.00	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 60 (11.7)	NE (NE, NE)	<0.001	1.07E8	(0.00, NE)
Region 1	Asian	Placebo qd + Fulv	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	0.049	8.24E7	(0.00, NE)
	Other	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)	0.003	11.28	(1.48, 86.02)
Region 1	White	Placebo qd + Fulv	1/108 (0.9)	NE (NE, NE)	0.049	8.24E7	(0.00, NE)
	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 34 (8.8)	NE (NE, NE)	0.003	11.28	(1.48, 86.02)
Region 1	Other	Placebo qd + Fulv	4/ 17 (23.5)	NE (4.6, NE)	0.003	11.28	(1.48, 86.02)
	White	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/117 (12.0)	NE (NE, NE)	0.003	11.28	(1.48, 86.02)
Region 1	Asia	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE)			

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

PT: Blood creatinine increased

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]			
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]		
	Latin America	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)					
	North America	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)					
	Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)					
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 32 (9.4)	NE (NE, NE)	0.049	1.07E8	(0.00, NE)	
	Europe		5/ 86 (5.8)	NE (NE, NE)	0.182	3.93	(0.45, 34.20)	
	Latin America		3/ 14 (21.4)	NE (21.2, NE)	0.067	9.86E7	(0.00, NE)	
	North America		6/ 19 (31.6)	NE (5.6, NE)	0.014	8.55E7	(0.00, NE)	
	Other		4/ 18 (22.2)	NE (NE, NE)	0.319	1.37E7	(0.00, NE)	
Prior inhibitor	CDK4/6	No prior use	Placebo qd + Fulv	1/160 (0.6)	NE (NE, NE)			
		Prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	20.23	(2.72, 150.50)
		No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	21/160 (13.1)	NE (NE, NE)			
Lung and/or Liver metastases	Absent	Prior use	Placebo qd + Fulv	0/ 9 (0.0)	NE (NE, NE)			
		Absent	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE)			
		Present	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 85 (0.0)	NE (NE, NE)	0.002	12.69	(1.66, 97.04)
		Absent	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/ 85 (15.3)	NE (NE, NE)			
Visceral disease	Present	No	Placebo qd + Fulv	8/ 84 (9.5)	NE (NE, NE)	0.006	2.81E7	(0.00, NE)
		No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 72 (1.4)	NE (NE, NE)			
		Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 99 (0.0)	NE (NE, NE)	0.003	11.18	(1.45, 85.99)
		No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/ 76 (15.8)	NE (NE, NE)			
		Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 93 (9.7)	NE (NE, NE)	0.004	2.83E7	(0.00, NE)

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

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/3 17AUG20:14:02

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Decreased appetite

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + 6/ 88 (6.8)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Fulv 7/ 83 (8.4)	NE (NE, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 31/ 95 (32.6)	NE (NE, NE)	<0.001	5.62	(2.33, 13.54)
	>= 65 Years	300mg qd + Fulv 27/ 74 (36.5)	NE (8.8, NE)	<0.001	4.67	(2.02, 10.78)
	< 75 Years	Placebo qd + 13/145 (9.0)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years	Fulv 0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 53/149 (35.6)	NE (36.2, NE)	<0.001	4.33	(2.35, 7.95)
	>= 75 Years	300mg qd + Fulv 5/ 20 (25.0)	NE (0.5, NE)	0.013	1.05E8	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + 10/136 (7.4)	NE (NE, NE)			
	Yes	Fulv 3/ 35 (8.6)	NE (NE, NE)			
Endocr. Status & Line of Therapy	No	Alpelisib 48/127 (37.8)	NE (11.1, NE)	<0.001	5.68	(2.87, 11.24)
	Yes	300mg qd + Fulv 10/ 42 (23.8)	NE (NE, NE)	0.086	2.95	(0.81, 10.79)
	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + 6/ 70 (8.6)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	Fulv 2/ 19 (10.5)	NE (NE, NE)			

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

PT: Decreased appetite

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	1/ 23 (4.3)	NE (NE, NE)					
Second Line (progression following metastatic treatment only)	4/ 45 (8.9)	NE (NE, NE)					
First Line Endocrine Resistant	22/ 68 (32.4)	NE (36.2, NE)		0.002	3.86	(1.55, 9.59)	
First Line Endocrine Sensitive	5/ 20 (25.0)	NE (6.8, NE)		0.313	2.28	(0.44, 11.82)	
Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	9/ 24 (37.5)	NE (0.3, NE)		0.008	9.85	(1.24, 78.09)	
Second Line (progression following metastatic treatment only)	18/ 41 (43.9)	11.1 (2.5, NE)		<0.001	6.17	(2.06, 18.53)	
Estr. & Porgest. receptor status	Both positive	Placebo qd + Fulv	10/131 (7.6)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative		3/ 38 (7.9)	NE (NE, NE)			
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	39/118 (33.1)	NE (36.2, NE)	<0.001	4.55	(2.27, 9.14)
	Positive Negative		18/ 46 (39.1)	NE (4.2, NE)	0.002	5.75	(1.69, 19.57)

PT: Decreased appetite

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + 5/ 83 (6.0)	NE (NE, NE)				
		Fulv					
Line of adv. anti-cancer treatment	Neoadjuvant No Prior Use	1/ 22 (4.5)	NE (NE, NE)				
	Adjuvant	7/ 65 (10.8)	NE (NE, NE)				
		Alpelisib 300mg qd + Fulv	24/ 78 (30.8)	NE (36.2, NE)	<0.001	5.21	(1.98, 13.68)
	Neoadjuvant No Prior Use	8/ 24 (33.3)	NE (4.2, NE)	0.026	7.51	(0.94, 60.29)	
	First Line	26/ 67 (38.8)	NE (6.4, NE)	<0.001	4.19	(1.81, 9.71)	
	Second Line	8/ 89 (9.0)	NE (NE, NE)				
Presence of liver metastases	First Line	5/ 81 (6.2)	NE (NE, NE)				
	Second Line	27/ 88 (30.7)	NE (36.2, NE)	0.001	3.48	(1.57, 7.68)	
	First Line	31/ 79 (39.2)	NE (6.4, NE)	<0.001	7.20	(2.79, 18.55)	
	Second Line	11/118 (9.3)	NE (NE, NE)				
Presence of lung Metastases	No	2/ 53 (3.8)	NE (NE, NE)				
	Yes	39/120 (32.5)	NE (NE, NE)	<0.001	3.80	(1.95, 7.44)	
	No	19/ 49 (38.8)	36.2 (3.2, 36.2)	<0.001	11.28	(2.61, 48.68)	
Number of metastatic sites	No	7/103 (6.8)	NE (NE, NE)				
	Yes	6/ 68 (8.8)	NE (NE, NE)				
	No	33/112 (29.5)	NE (NE, NE)	<0.001	4.84	(2.14, 10.95)	
< 3	Yes	25/ 57 (43.9)	36.2 (3.8, NE)	<0.001	5.36	(2.19, 13.08)	
	No	10/112 (8.9)	NE (NE, NE)				
>= 3		3/ 59 (5.1)	NE (NE, NE)				

PT: Decreased appetite

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
< 3	Alpelisib 35/121 (28.9)	NE (NE, NE)		<0.001	3.47	(1.72, 7.03)
>= 3	Alpelisib 23/ 48 (47.9)	8.8 (3.2, NE)		<0.001	10.25	(3.07, 34.25)
PIK4CA Mutation by location	Placebo qd + Fulv 5/ 80 (6.3)	NE (NE, NE)				
Exon 9	Alpelisib 7/ 77 (9.1)	NE (NE, NE)				
Exon 20	Alpelisib 37/ 92 (40.2)	NE (4.7, NE)		<0.001	7.85	(3.07, 20.04)
PIK3CA Mutation	Alpelisib 300mg qd + Fulv 17/ 68 (25.0)	NE (36.2, NE)		0.032	2.58	(1.05, 6.32)
E542K	Placebo qd + Fulv 4/ 29 (13.8)	NE (NE, NE)				
E545X	Alpelisib 1/ 43 (2.3)	NE (NE, NE)				
H1047X	Alpelisib 5/ 80 (6.3)	NE (NE, NE)				
E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv 5/ 20 (25.0)	36.2 (NE, NE)		0.566	1.50	(0.37, 6.02)
E545X	Alpelisib 11/ 45 (24.4)	NE (NE, NE)		0.006	10.20	(1.30, 79.79)
H1047X	Alpelisib 37/ 92 (40.2)	NE (4.7, NE)		<0.001	7.85	(3.07, 20.04)
Progesterone receptor status	Placebo qd + Fulv 3/ 38 (7.9)	NE (NE, NE)				
Negative	Alpelisib 10/131 (7.6)	NE (NE, NE)				
Positive	Alpelisib 18/ 46 (39.1)	NE (4.2, NE)		0.002	5.75	(1.69, 19.57)
Negative	Alpelisib 300mg qd + Fulv 40/120 (33.3)	NE (36.2, NE)		<0.001	4.60	(2.30, 9.22)
Prior Tamoxifen Use	Placebo qd + Fulv 9/110 (8.2)	NE (NE, NE)				
Positive	Alpelisib 4/ 61 (6.6)	NE (NE, NE)				
No	Alpelisib 41/109 (37.6)	NE (8.8, NE)		<0.001	5.41	(2.62, 11.20)
Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv 17/ 60 (28.3)	NE (36.2, NE)		0.007	4.05	(1.35, 12.14)

PT: Decreased appetite

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
PTEN loss of No expression	Placebo qd + Fulv	13/156 (8.3)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	4.49	(2.45, 8.22)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	56/163 (34.4)	NE (36.2, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 6 (33.3)	NE (0.5, NE)	0.093	1.2E8	(0.00, NE)
Race Group 1	Placebo qd + Fulv	3/ 40 (7.5)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/108 (6.5)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/ 34 (44.1)	NE (0.3, NE)	<0.001	7.32	(2.11, 25.46)
Region 1	Placebo qd + Fulv	5/ 17 (29.4)	NE (2.5, NE)	0.009	11.01	(1.24, 97.60)
	Placebo qd + Fulv	38/117 (32.5)	NE (36.2, NE)	<0.001	5.19	(2.31, 11.66)
	Placebo qd + Fulv	3/ 38 (7.9)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 86 (5.8)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 24 (20.8)	NE (9.7, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/ 32 (46.9)	NE (0.3, NE)	<0.001	7.35	(2.12, 25.55)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	24/ 86 (27.9)	NE (36.2, NE)	<0.001	5.00	(1.90, 13.16)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 14 (28.6)	NE (2.9, NE)	0.036	9.75E7	(0.00, NE)
Prior inhibitor CDK4/6 No prior use	Placebo qd + Fulv	8/ 19 (42.1)	11.1 (0.4, NE)	0.038	3.24	(1.01, 10.36)
	Placebo qd + Fulv	7/ 18 (38.9)	NE (0.9, NE)	0.156	4.64E7	(0.00, NE)
	Placebo qd + Fulv	12/160 (7.5)	NE (NE, NE)			
	Placebo qd + Fulv	1/ 11 (9.1)	NE (NE, NE)			

PT: Decreased appetite

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Lung and/or Liver metastases	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	56/160 (35.0)	NE (36.2, NE)		<0.001	5.24	(2.81, 9.79)
	Prior use		2/ 9 (22.2)	NE (0.9, NE)		0.684	1.66	(0.14, 19.36)
	Absent	Placebo qd + Fulv	7/ 86 (8.1)	NE (NE, NE)				
	Present	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 85 (7.1)	NE (NE, NE)		<0.001	3.87	(1.67, 8.97)
Visceral disease	Absent		25/ 85 (29.4)	NE (NE, NE)		<0.001	6.24	(2.61, 14.92)
	Present	Placebo qd + Fulv	33/ 84 (39.3)	36.2 (8.8, NE)		<0.001	6.24	(2.61, 14.92)
	No		5/ 72 (6.9)	NE (NE, NE)				
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 99 (8.1)	NE (NE, NE)		<0.001	4.54	(1.72, 12.01)
	No		22/ 76 (28.9)	NE (NE, NE)		<0.001	4.54	(1.72, 12.01)
	Yes		36/ 93 (38.7)	36.2 (8.8, NE)		<0.001	5.36	(2.49, 11.57)

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/3 17AUG20:14:02

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Dry mouth

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	5/ 88 (5.7)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)	0.337	1.70	(0.57, 5.08)
Age Group 2	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	9/ 95 (9.5)	NE (NE, NE)	0.002	3.28E7	(0.00, NE)
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/ 74 (13.5)	NE (31.4, NE)	0.017	3.19	(1.17, 8.69)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	5/145 (3.4)	NE (NE, NE)	0.164	7.78E7	(0.00, NE)
	>= 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)	0.022	3.11	(1.12, 8.63)
Bone lesions only	No	Placebo qd + Fulv	5/136 (3.7)	NE (NE, NE)	0.061	2.62E7	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)	0.004	5.10	(1.48, 17.58)
ECOG performance status	No	Placebo qd + Fulv	15/127 (11.8)	NE (NE, NE)	0.716	1.40	(0.23, 8.54)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 42 (9.5)	NE (NE, NE)			
	0	Placebo qd + Fulv	3/113 (2.7)	NE (NE, NE)			
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 57 (3.5)	NE (NE, NE)			
	0	Placebo qd + Fulv	16/112 (14.3)	NE (NE, NE)			
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 56 (5.4)	NE (NE, NE)			

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

PT: Dry mouth

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	3/ 70 (4.3)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	1/ 23 (4.3)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	1/ 45 (2.2)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	10/ 68 (14.7)	NE (31.4, NE)	0.068	3.17	(0.86, 11.72)
	First Line Endocrine Sensitive	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.298	8.74E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	2/ 24 (8.3)	NE (NE, NE)	0.716	1.57	(0.14, 17.90)
Endocrine status	Second Line (progression following metastatic treatment only)	3/ 41 (7.3)	NE (NE, NE)	0.284	3.24	(0.33, 31.41)
	Primary resistant	2/ 22 (9.1)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant	3/127 (2.4)	NE (NE, NE)			

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

PT: Dry mouth

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Estr. & Porgest. receptor status	Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 23 (4.3)	NE (NE, NE)	0.159	0.00	(0.00, NE)
	Secondary resistant		17/119 (14.3)	NE (NE, NE)	0.002	5.74	(1.67, 19.70)
	Sensitive		1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.298	8.74E7	(0.00, NE)
	Both positive	Placebo qd + Fulv	3/131 (2.3)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/118 (10.2)	NE (NE, NE)	0.012	4.38	(1.24, 15.53)
Prior chemotherapy use	Positive Negative Adjuvant	Placebo qd + Fulv	7/ 46 (15.2)	NE (31.4, NE)	0.273	2.45	(0.47, 12.88)
	Neoadjuvant No Prior Use Adjuvant	Placebo qd + Fulv	3/ 83 (3.6)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant No Prior Use Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 22 (4.5)	NE (NE, NE)	0.078	3.14	(0.83, 11.92)
	Neoadjuvant No Prior Use Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 78 (11.5)	NE (NE, NE)	0.249	3.36	(0.37, 30.67)
Line of adv. anti-cancer treatment	First Line	Placebo qd + Fulv	6/ 67 (9.0)	NE (NE, NE)	0.058	6.04	(0.73, 50.28)
	Second Line First Line	Placebo qd + Fulv	3/ 89 (3.4)	NE (NE, NE)			
	Second Line First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 81 (2.5)	NE (NE, NE)	0.040	3.54	(0.98, 12.78)
Presence of liver metastases	Second Line No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	11/ 88 (12.5)	NE (NE, NE)	0.053	4.11	(0.87, 19.37)
	Second Line No	Placebo qd + Fulv	8/ 79 (10.1)	NE (NE, NE)			
	Yes	Placebo qd + Fulv	2/118 (1.7)	NE (NE, NE)			
	Yes		3/ 53 (5.7)	NE (NE, NE)			

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

PT: Dry mouth

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/120 (10.8)	NE (NE, NE)		0.006	6.26	(1.41, 27.77)
	Yes		6/ 49 (12.2)	NE (NE, NE)		0.250	2.21	(0.55, 8.84)
	No	Placebo qd + Fulv	3/103 (2.9)	NE (NE, NE)				
	Yes		2/ 68 (2.9)	NE (NE, NE)				
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/112 (8.9)	NE (NE, NE)		0.073	3.07	(0.84, 11.16)
	Yes		9/ 57 (15.8)	NE (31.4, NE)		0.013	5.84	(1.22, 27.84)
	< 3	Placebo qd + Fulv	4/112 (3.6)	NE (NE, NE)				
	>= 3		1/ 59 (1.7)	NE (NE, NE)				
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/121 (9.9)	NE (NE, NE)		0.095	2.56	(0.82, 8.05)
	>= 3		7/ 48 (14.6)	NE (NE, NE)		0.010	9.76	(1.18, 80.68)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	5/ 80 (6.3)	NE (NE, NE)				
	Exon 9		0/ 77 (0.0)	NE (NE, NE)				
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/ 92 (13.0)	NE (NE, NE)		0.174	2.05	(0.71, 5.93)
	Exon 9		7/ 68 (10.3)	NE (NE, NE)		0.003	3.81E7	(0.00, NE)
	E542K	Placebo qd + Fulv	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)				
	E545X		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)				
	H1047X		5/ 80 (6.3)	NE (NE, NE)				
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)		0.053	1.89E8	(0.00, NE)
	E545X		5/ 45 (11.1)	NE (NE, NE)		0.024	8.2E7	(0.00, NE)
	H1047X		12/ 92 (13.0)	NE (NE, NE)		0.174	2.05	(0.71, 5.93)

PT: Dry mouth

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	2/ 38 (5.3)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/131 (2.3)	NE (NE, NE)	0.273	2.45	(0.47, 12.88)
	Negative	Placebo qd + Fulv	7/ 46 (15.2)	NE (31.4, NE)			
Prior Tamoxifen Use	Positive	Placebo qd + Fulv	12/120 (10.0)	NE (NE, NE)	0.014	4.27	(1.20, 15.12)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/110 (3.6)	NE (NE, NE)			
PTEN loss of expression	Yes	Placebo qd + Fulv	1/ 61 (1.6)	NE (NE, NE)	0.038	3.12	(1.00, 9.71)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/109 (11.0)	NE (NE, NE)			
Race Group 1	Yes	Placebo qd + Fulv	7/ 60 (11.7)	NE (NE, NE)	0.082	5.38	(0.64, 44.94)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/156 (3.2)	NE (NE, NE)			
Region 1	Asian	Placebo qd + Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)	0.011	3.36	(1.24, 9.09)
	Other White Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	18/163 (11.0)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White	Placebo qd + Fulv	1/ 6 (16.7)	NE (0.2, NE)	0.221	1.3E8	(0.00, NE)
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 40 (2.5)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White	Placebo qd + Fulv	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)	0.483	2.31	(0.21, 25.69)
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/108 (3.7)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White	Placebo qd + Fulv	2/ 34 (5.9)	NE (NE, NE)	0.157	2.08E8	(0.00, NE)
	Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 17 (11.8)	31.4 (7.5, NE)			
Region 1	Other White	Placebo qd + Fulv	15/117 (12.8)	NE (NE, NE)	0.016	3.55	(1.18, 10.70)
	Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)			
			2/ 86 (2.3)	NE (NE, NE)			

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

PT: Dry mouth

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	Latin America	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)			
	North America	1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)			
	Other	1/ 6 (16.7)	NE (0.1, NE)			
	Asia	2/ 32 (6.3)	NE (NE, NE)	0.482	2.32	(0.21, 25.73)
	Europe	11/ 86 (12.8)	NE (NE, NE)	0.016	5.31	(1.17, 24.06)
	Latin America	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)			
	North America	5/ 19 (26.3)	NE (5.7, NE)	0.0500	6.53	(0.76, 56.37)
	Other	1/ 18 (5.6)	NE (NE, NE)	0.617	0.50	(0.03, 7.99)
Prior inhibitor	CDK4/6 No prior use	5/160 (3.1)	NE (NE, NE)			
	Prior use	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	17/160 (10.6)	NE (NE, NE)	0.014	3.28	(1.20, 8.94)
	Prior use	2/ 9 (22.2)	NE (0.5, NE)	0.118	1E8	(0.00, NE)
Lung and/or Liver metastases	Absent	1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE)			
	Present	4/ 85 (4.7)	NE (NE, NE)			
	Absent	9/ 85 (10.6)	NE (NE, NE)	0.010	9.31	(1.18, 73.48)
	Present	10/ 84 (11.9)	NE (31.4, NE)	0.138	2.37	(0.73, 7.64)
Visceral disease	No	1/ 72 (1.4)	NE (NE, NE)			
	Yes	4/ 99 (4.0)	NE (NE, NE)			
	No	8/ 76 (10.5)	NE (NE, NE)	0.024	7.62	(0.95, 60.95)
	Yes	11/ 93 (11.8)	NE (31.4, NE)	0.127	2.42	(0.75, 7.84)

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

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/3 17AUG20:14:02

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Dry skin

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	3/ 88 (3.4)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 83 (2.4)	NE (NE, NE)	0.001	5.88	(1.73, 20.01)
Age Group 2	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	18/ 95 (18.9)	NE (NE, NE)	0.074	3.85	(0.79, 18.87)
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 74 (9.5)	NE (NE, NE)	<0.001	5.72	(1.98, 16.54)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	4/145 (2.8)	NE (NE, NE)	0.856	1.30	(0.08, 21.51)
	>= 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 26 (3.8)	NE (NE, NE)	<0.001	5.72	(1.98, 16.54)
Bone lesions only	No	Placebo qd + Fulv	3/136 (2.2)	NE (NE, NE)	0.146	3.03	(0.63, 14.61)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 35 (5.7)	NE (NE, NE)	<0.001	6.15	(1.81, 20.96)
ECOG performance status	No	Placebo qd + Fulv	18/127 (14.2)	NE (NE, NE)	0.146	3.03	(0.63, 14.61)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 42 (16.7)	NE (NE, NE)	0.146	3.03	(0.63, 14.61)
	0	Placebo qd + Fulv	3/113 (2.7)	NE (NE, NE)	<0.001	6.71	(1.99, 22.60)
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 57 (3.5)	NE (NE, NE)	<0.001	6.71	(1.99, 22.60)
	0	Placebo qd + Fulv	20/112 (17.9)	NE (NE, NE)	0.363	2.13	(0.40, 11.30)
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 56 (8.9)	NE (NE, NE)	0.363	2.13	(0.40, 11.30)

PT: Dry skin

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	3/ 70 (4.3)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	2/ 45 (4.4)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	12/ 68 (17.6)	NE (NE, NE)	0.022	4.00	(1.11, 14.37)
	First Line Endocrine Sensitive	3/ 20 (15.0)	NE (NE, NE)	0.113	6.92E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	4/ 24 (16.7)	NE (NE, NE)	0.024	1.11E8	(0.00, NE)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	3/ 41 (7.3)	NE (NE, NE)	0.629	1.55	(0.26, 9.33)
Endocrine status	Primary resistant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant	5/127 (3.9)	NE (NE, NE)			

PT: Dry skin

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)					
Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 23 (17.4)	NE (NE, NE)	0.046	8.06E7	(0.00, NE)	
Secondary resistant		18/119 (15.1)	NE (NE, NE)	0.007	3.59	(1.32, 9.74)	
Estr. & Porgest. receptor status	Sensitive	3/ 20 (15.0)	NE (NE, NE)	0.113	6.92E7	(0.00, NE)	
	Both positive	Placebo qd + Fulv	3/131 (2.3)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative		2/ 38 (5.3)	NE (NE, NE)			
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	17/118 (14.4)	NE (NE, NE)	<0.001	6.95	(2.02, 23.85)
Prior chemotherapy use	Positive Negative Adjuvant	Placebo qd + Fulv	7/ 46 (15.2)	NE (28.6, NE)	0.182	2.87	(0.57, 14.45)
	Neoadjuvant No Prior Use		0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 65 (4.6)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant No Prior Use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/ 78 (20.5)	NE (NE, NE)	<0.001	8.36	(1.92, 36.45)
Line of adv. anti-cancer treatment	Neoadjuvant No Prior Use		3/ 24 (12.5)	NE (NE, NE)	0.110	6.93E7	(0.00, NE)
	First Line	Placebo qd + Fulv	6/ 67 (9.0)	NE (NE, NE)	0.297	2.07	(0.51, 8.32)
	Second Line		2/ 81 (2.5)	NE (NE, NE)			
	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/ 88 (17.0)	NE (NE, NE)	0.005	4.95	(1.43, 17.19)
Presence of liver metastases	Second Line		10/ 79 (12.7)	NE (NE, NE)	0.019	5.13	(1.12, 23.51)
	No	Placebo qd + Fulv	3/118 (2.5)	NE (NE, NE)			
	Yes		2/ 53 (3.8)	NE (NE, NE)			

PT: Dry skin

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time	Log-rank	Cox model
					CI)	test [a]	[a]
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	19/120 (15.8)	NE (NE, NE)	<0.001	6.30	(1.86, 21.34)
	Yes		6/ 49 (12.2)	NE (NE, NE)	0.107	3.44	(0.69, 17.05)
	No	Placebo qd + Fulv	5/103 (4.9)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	18/112 (16.1)	NE (NE, NE)	0.013	3.28	(1.21, 8.86)
	Yes		7/ 57 (12.3)	NE (NE, NE)	0.005	3.46E7	(0.00, NE)
	< 3	Placebo qd + Fulv	4/112 (3.6)	NE (NE, NE)			
	>= 3		1/ 59 (1.7)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	19/121 (15.7)	NE (NE, NE)	0.004	4.31	(1.46, 12.70)
	>= 3		6/ 48 (12.5)	NE (NE, NE)	0.027	7.59	(0.91, 63.06)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	2/ 80 (2.5)	NE (NE, NE)			
	Exon 9		3/ 77 (3.9)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	17/ 92 (18.5)	NE (NE, NE)	0.002	7.23	(1.67, 31.37)
	Exon 9		7/ 68 (10.3)	NE (NE, NE)	0.198	2.42	(0.60, 9.67)
	E542K	Placebo qd + Fulv	2/ 29 (6.9)	NE (NE, NE)			
	E545X		1/ 43 (2.3)	NE (NE, NE)			
	H1047X		2/ 80 (2.5)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)	0.924	0.89	(0.08, 9.86)
	E545X		5/ 45 (11.1)	NE (NE, NE)	0.105	4.95	(0.58, 42.36)
	H1047X		17/ 92 (18.5)	NE (NE, NE)	0.002	7.23	(1.67, 31.37)

PT: Dry skin

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	2/ 38 (5.3)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/131 (2.3)	NE (NE, NE)	0.182	2.87	(0.57, 14.45)
	Negative	Placebo qd + Fulv	7/ 46 (15.2)	NE (28.6, NE)			
Prior Tamoxifen Use	Positive	Placebo qd + Fulv	17/120 (14.2)	NE (NE, NE)	<0.001	6.83	(1.99, 23.45)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/110 (3.6)	NE (NE, NE)			
PTEN loss of expression	Yes	Placebo qd + Fulv	1/ 61 (1.6)	NE (NE, NE)	0.005	4.19	(1.40, 12.54)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/109 (14.7)	NE (NE, NE)			
Race Group 1	Yes	Placebo qd + Fulv	9/ 60 (15.0)	NE (NE, NE)	0.014	8.87	(1.10, 71.40)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/156 (3.2)	NE (NE, NE)			
Region 1	Yes	Placebo qd + Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	4.59	(1.75, 12.05)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	24/163 (14.7)	NE (NE, NE)			
Race Group 1	Yes	Placebo qd + Fulv	1/ 6 (16.7)	NE (0.8, NE)	0.221	1.3E8	(0.00, NE)
	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other	Placebo qd + Fulv	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.002	1.26E8	(0.00, NE)
	White	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/108 (3.7)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other	Placebo qd + Fulv	7/ 34 (20.6)	NE (NE, NE)	0.786	0.68	(0.04, 10.92)
	White	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 17 (11.8)	NE (28.6, NE)			
Region 1	White	Placebo qd + Fulv	16/117 (13.7)	NE (NE, NE)	0.015	3.58	(1.19, 10.76)
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Europe		4/ 86 (4.7)	NE (NE, NE)			

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

PT: Dry skin

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Latin America	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)				
North America	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)				
Other	1/ 6 (16.7)	NE (1.0, NE)				
Asia	6/ 32 (18.8)	NE (NE, NE)		0.003	1.34E8	(0.00, NE)
Europe	12/ 86 (14.0)	NE (NE, NE)		0.070	2.75	(0.88, 8.62)
Latin America	1/ 14 (7.1)	NE (NE, NE)		0.403	5.9E7	(0.00, NE)
North America	4/ 19 (21.1)	NE (5.3, NE)		0.065	9.45E7	(0.00, NE)
Other	2/ 18 (11.1)	NE (NE, NE)		0.971	1.05	(0.09, 11.55)
Prior inhibitor	5/160 (3.1)	NE (NE, NE)				
CDK4/6	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)				
No prior use	23/160 (14.4)	NE (NE, NE)		<0.001	4.65	(1.76, 12.25)
Prior use	2/ 9 (22.2)	NE (1.5, NE)		0.200	7.21E7	(0.00, NE)
Lung and/or Liver metastases	3/ 86 (3.5)	NE (NE, NE)				
Absent	2/ 85 (2.4)	NE (NE, NE)				
Present	14/ 85 (16.5)	NE (NE, NE)		0.008	4.62	(1.32, 16.10)
Absent	11/ 84 (13.1)	NE (NE, NE)		0.012	5.56	(1.23, 25.18)
Visceral disease	3/ 72 (4.2)	NE (NE, NE)				
No	2/ 99 (2.0)	NE (NE, NE)				
Yes	12/ 76 (15.8)	NE (NE, NE)		0.024	3.86	(1.09, 13.73)
No	13/ 93 (14.0)	NE (NE, NE)		0.003	6.88	(1.54, 30.62)
Yes						

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

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/3 17AUG20:14:02

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Diarrhoea

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age Group 2	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	19/145 (13.1)	NE (24.9, NE)		
	>= 75 Years		1/ 26 (3.8)	NE (13.5, NE)		
	< 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	84/149 (56.4)	6.0 (2.5, 10.1)	<0.001	5.78 (3.50, 9.54)
	>= 75 Years		13/ 20 (65.0)	3.8 (0.3, 15.7)	<0.001	23.25 (3.01, 179.60)
Bone lesions only	No	Placebo qd + Fulv	12/136 (8.8)	NE (NE, NE)		
	Yes		8/ 35 (22.9)	NE (23.4, NE)		
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	72/127 (56.7)	6.0 (2.5, 10.1)	<0.001	9.07 (4.90, 16.81)
	Yes		25/ 42 (59.5)	6.0 (1.8, 11.6)	<0.001	3.65 (1.63, 8.17)
ECOG performance status	0	Placebo qd + Fulv	15/113 (13.3)	NE (NE, NE)		
	1		5/ 57 (8.8)	NE (NE, NE)		
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	65/112 (58.0)	4.6 (2.1, 8.9)	<0.001	6.98 (3.94, 12.37)
	1		31/ 56 (55.4)	7.1 (1.8, 22.8)	<0.001	7.02 (2.70, 18.25)
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + Fulv	9/ 70 (12.9)	NE (23.4, NE)		
	First Line Endocrine Sensitive		1/ 19 (5.3)	NE (19.3, NE)		

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

PT: Diarrhoea

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	2/ 23 (8.7)	NE (17.8, NE)				
Second Line (progression following metastatic treatment only)	4/ 45 (8.9)	NE (NE, NE)				
First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 39/ 68 (57.4)	4.1 (1.6, 22.0)		<0.001	5.65	(2.72, 11.75)
First Line Endocrine Sensitive	300mg qd + Fulv 12/ 20 (60.0)	8.5 (1.8, NE)		<0.001	19.07	(2.39, 152.02)
Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	13/ 24 (54.2)	4.4 (1.2, NE)		<0.001	8.61	(1.93, 38.45)
Second Line (progression following metastatic treatment only)	26/ 41 (63.4)	4.5 (0.9, 11.6)		<0.001	11.02	(3.78, 32.15)
Endocrine status	Primary resistant	Placebo qd + Fulv 3/ 22 (13.6)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant	16/127 (12.6)	NE (24.9, NE)			
	Sensitive	1/ 19 (5.3)	NE (19.3, NE)			
	Primary resistant	Alpelisib 12/ 23 (52.2)	6.5 (0.5, NE)		0.007	5.12
Secondary resistant	300mg qd + Fulv 69/119 (58.0)	4.6 (2.1, 8.9)		<0.001	6.11	(3.54, 10.57)

PT: Diarrhoea

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Estr. & Porgest. receptor status	Sensitive	12/ 20 (60.0)	8.5 (1.8, NE)	<0.001	19.07	(2.39, 152.02)
	Both positive	17/131 (13.0)	NE (24.9, NE)			
Prior chemotherapy use	Positive Negative Both positive	3/ 38 (7.9)	NE (NE, NE)	<0.001	6.72	(3.94, 11.49)
	Positive Negative Adjuvant	71/118 (60.2)	4.6 (1.8, 8.9)			
Line of adv. anti-cancer treatment	Positive Negative Adjuvant	23/ 46 (50.0)	6.5 (2.1, NE)	<0.001	7.00	(2.08, 23.50)
	Neoadjuvant No Prior Use Adjuvant	10/ 83 (12.0)	NE (NE, NE)			
Presence of lung Metastases	Neoadjuvant No Prior Use Adjuvant	3/ 22 (13.6)	24.9 (NE, NE)	<0.001	6.77	(3.38, 13.57)
	Neoadjuvant No Prior Use Adjuvant	7/ 65 (10.8)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	Neoadjuvant No Prior Use Adjuvant	45/ 78 (57.7)	7.1 (2.1, 21.9)	0.030	3.74	(1.04, 13.37)
	Neoadjuvant No Prior Use	12/ 24 (50.0)	7.1 (1.2, NE)			
Line of adv. anti-cancer treatment	First Line	40/ 67 (59.7)	3.8 (1.7, 8.9)	<0.001	8.51	(3.72, 19.50)
	First Line	10/ 89 (11.2)	NE (NE, NE)			
Presence of lung Metastases	Second Line First Line	9/ 81 (11.1)	NE (17.8, NE)	<0.001	6.93	(3.50, 13.74)
	Second Line First Line	51/ 88 (58.0)	6.0 (2.1, 15.7)			
Number of metastatic sites	Second Line	45/ 79 (57.0)	6.0 (1.8, 11.6)	<0.001	7.62	(3.70, 15.70)
	No	16/103 (15.5)	NE (24.9, NE)			
Number of metastatic sites	Yes	4/ 68 (5.9)	NE (NE, NE)	<0.001	5.86	(3.39, 10.12)
	No	71/112 (63.4)	2.8 (1.8, 6.5)			
Number of metastatic sites	Yes	26/ 57 (45.6)	15.7 (4.4, 23.4)	<0.001	9.95	(3.46, 28.59)
	< 3	17/112 (15.2)	NE (24.9, NE)			

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

PT: Diarrhoea

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	>= 3	3/ 59 (5.1)	NE (NE, NE)			
	< 3	75/121 (62.0)	4.5 (1.9, 7.7)	<0.001	5.72	(3.36, 9.72)
PIK4CA Mutation by location	>= 3	22/ 48 (45.8)	8.9 (2.8, 21.9)	<0.001	12.46	(3.70, 42.01)
	Exon 20	10/ 80 (12.5)	NE (23.4, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 9	8/ 77 (10.4)	NE (24.9, NE)			
	Exon 20	53/ 92 (57.6)	6.0 (1.9, 15.7)	<0.001	6.00	(3.03, 11.90)
PIK3CA Mutation	Exon 9	39/ 68 (57.4)	4.7 (2.2, 11.6)	<0.001	8.14	(3.78, 17.54)
	E542K	4/ 29 (13.8)	NE (19.3, NE)			
Progesterone receptor status	E545X	3/ 43 (7.0)	NE (17.8, NE)			
	H1047X	10/ 80 (12.5)	NE (23.4, NE)			
Progesterone receptor status	E542K	10/ 20 (50.0)	7.1 (1.8, NE)	0.009	4.22	(1.30, 13.75)
	E545X	28/ 45 (62.2)	4.5 (1.7, 11.6)	<0.001	13.11	(3.95, 43.55)
Progesterone receptor status	H1047X	53/ 92 (57.6)	6.0 (1.9, 15.7)	<0.001	6.00	(3.03, 11.90)
	Negative	3/ 38 (7.9)	NE (NE, NE)			
Prior Tamoxifen Use	Positive	17/131 (13.0)	NE (24.9, NE)			
	Negative	23/ 46 (50.0)	6.5 (2.1, NE)	<0.001	7.00	(2.08, 23.50)
Prior Tamoxifen Use	Positive	71/120 (59.2)	4.7 (2.0, 10.1)	<0.001	6.61	(3.87, 11.29)
	No	12/110 (10.9)	NE (NE, NE)			
Prior Tamoxifen Use	Yes	8/ 61 (13.1)	NE (23.4, NE)			
	No	60/109 (55.0)	6.5 (2.2, 14.5)	<0.001	7.02	(3.75, 13.15)

PT: Diarrhoea

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a] p-value	Hazard ratio [c]	Cox model [a] 95% CI [d]
PTEN loss of expression	Yes	Placebo qd + Fulv	37/ 60 (61.7)	4.7 (1.9, 10.1)		<0.001	6.29	(2.91, 13.57)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	19/156 (12.2)	NE (NE, NE)				
Race Group 1	Yes	Placebo qd + Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)		0.075	1.41E8	(0.00, NE)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	94/163 (57.7)	6.0 (2.5, 8.5)				
Region 1	Asian	Placebo qd + Fulv	3/ 6 (50.0)	NE (0.9, NE)		<0.001	8.79	(2.49, 31.05)
	Other White Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 40 (7.5)	NE (NE, NE)				
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)		<0.001	11.18	(2.41, 51.86)
	Other White Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/108 (13.0)	NE (23.4, NE)				
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	15/ 34 (44.1)	14.5 (2.8, NE)		<0.001	8.30	(2.33, 29.58)
	Other White Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/ 17 (76.5)	1.6 (0.1, 4.5)				
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	69/117 (59.0)	6.0 (2.0, 8.9)		<0.001	6.13	(3.44, 10.94)
	Other White Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 38 (7.9)	NE (NE, NE)				
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	13/ 86 (15.1)	NE (23.4, NE)		<0.001	5.32	(2.88, 9.83)
	Other White Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)				
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	2/ 24 (8.3)	NE (13.5, NE)		0.003	12.08	(1.50, 96.96)
	Other White Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 6 (16.7)	17.8 (NE, NE)				
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	14/ 32 (43.8)	14.5 (2.8, NE)		<0.001	10.92	(2.37, 50.29)
	Other White Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	52/ 86 (60.5)	4.4 (2.1, 10.1)				
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	9/ 14 (64.3)	3.8 (0.9, NE)		<0.001	10.92	(2.37, 50.29)
	Other White Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/ 19 (63.2)	1.8 (0.3, 8.3)				
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	10/ 18 (55.6)	4.7 (0.3, NE)		0.057	4.53E7	(0.00, NE)
	Other White Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	19/160 (11.9)	NE (NE, NE)				

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

PT: Diarrhoea

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Prior use	1/ 11 (9.1)	NE (NE, NE)				
No prior use	92/160 (57.5)	6.0 (2.5, 8.9)		<0.001	7.00	(4.26, 11.50)
Prior use	5/ 9 (55.6)	6.5 (0.1, NE)		0.245	3.52	(0.37, 33.88)

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/3 17AUG20:14:02

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Alopecia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + 3/ 88 (3.4)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Fulv	NE (NE, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 23/ 95 (24.2)	NE (NE, NE)	<0.001	6.51	(1.95, 21.71)
	>= 65 Years	300mg qd + Fulv	NE (NE, NE)	0.001	7.85	(1.77, 34.91)
	< 75 Years	Placebo qd + 5/145 (3.4)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years	Fulv	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 35/149 (23.5)	NE (NE, NE)	<0.001	6.40	(2.51, 16.36)
	>= 75 Years	300mg qd + Fulv	NE (NE, NE)	0.259	1.05E8	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + 3/136 (2.2)	NE (NE, NE)			
	Yes	Fulv	NE (NE, NE)			
ECOG performance status	No	Alpelisib 25/127 (19.7)	NE (NE, NE)	<0.001	8.58	(2.59, 28.46)
	Yes	300mg qd + Fulv	NE (10.2, NE)	0.025	4.75	(1.05, 21.43)
	0	Placebo qd + 4/113 (3.5)	NE (NE, NE)			
	1	Fulv	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib 26/112 (23.2)	NE (NE, NE)	<0.001	6.60	(2.30, 18.94)
	1	300mg qd + Fulv	NE (NE, NE)	0.013	8.68	(1.11, 68.14)

PT: Alopecia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	3/ 70 (4.3)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	1/ 45 (2.2)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	15/ 68 (22.1)	NE (10.2, NE)	0.006	4.80	(1.38, 16.62)
	First Line Endocrine Sensitive	5/ 20 (25.0)	NE (4.8, NE)	0.173	3.99	(0.46, 34.23)
Endocrine status	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	6/ 24 (25.0)	NE (5.6, NE)	0.018	8.07E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	6/ 41 (14.6)	NE (NE, NE)	0.039	6.82	(0.82, 56.73)
	Primary resistant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant	4/127 (3.1)	NE (NE, NE)			

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

PT: Alopecia

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	Sensitive		1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)				
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 23 (8.7)	NE (5.5, NE)		0.230	7.22E7	(0.00, NE)
	Secondary resistant		28/119 (23.5)	NE (NE, NE)		<0.001	7.53	(2.64, 21.52)
	Sensitive		5/ 20 (25.0)	NE (4.8, NE)		0.173	3.99	(0.46, 34.23)
Estr. & Porgest. receptor status	Both positive	Placebo qd + Fulv	4/131 (3.1)	NE (NE, NE)				
	Positive Negative Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)		<0.001	6.30	(2.18, 18.22)
	Positive Negative Adjuvant	Placebo qd + Fulv	11/ 46 (23.9)	NE (10.2, NE)		0.021	7.80	(1.00, 61.01)
Prior chemotherapy use	No Prior Use Adjuvant		3/ 83 (3.6)	NE (NE, NE)				
	Neoadjuvant No Prior Use Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)		<0.001	7.56	(2.26, 25.30)
	Neoadjuvant No Prior Use Adjuvant		2/ 65 (3.1)	NE (NE, NE)		0.076	5.22E7	(0.00, NE)
	Neoadjuvant No Prior Use Adjuvant		8/ 67 (11.9)	NE (NE, NE)		0.040	4.47	(0.94, 21.27)
Line of adv. anti- cancer treatment	First Line	Placebo qd + Fulv	4/ 89 (4.5)	NE (NE, NE)				
	Second Line First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 81 (1.2)	NE (NE, NE)		0.002	4.65	(1.58, 13.63)
	Second Line First Line		20/ 88 (22.7)	NE (NE, NE)				
	Second Line No	Placebo qd + Fulv	16/ 79 (20.3)	NE (NE, NE)		<0.001	17.39	(2.30, 131.33)
Presence of liver metastases	No		4/118 (3.4)	NE (NE, NE)				
	Yes		1/ 53 (1.9)	NE (NE, NE)				

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

PT: Alopecia

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time	Log-rank	Cox model
					CI)	test [a]	[a]
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	27/120 (22.5)	NE (NE, NE)		<0.001	6.53 (2.28, 18.67)
	Yes		9/ 49 (18.4)	NE (7.9, NE)		0.013	8.78 (1.11, 69.56)
	No	Placebo qd + Fulv	3/103 (2.9)	NE (NE, NE)			
	Yes		2/ 68 (2.9)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	28/112 (25.0)	NE (NE, NE)		<0.001	8.39 (2.55, 27.63)
	Yes		8/ 57 (14.0)	NE (NE, NE)		0.038	4.47 (0.95, 21.07)
	< 3	Placebo qd + Fulv	3/112 (2.7)	NE (NE, NE)			
	>= 3		2/ 59 (3.4)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	26/121 (21.5)	NE (NE, NE)		<0.001	8.19 (2.48, 27.08)
	>= 3		10/ 48 (20.8)	NE (6.8, NE)		0.012	5.63 (1.23, 25.85)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	4/ 80 (5.0)	NE (NE, NE)			
	Exon 9		0/ 77 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	18/ 92 (19.6)	NE (NE, NE)		0.011	3.70 (1.25, 10.96)
	Exon 9		16/ 68 (23.5)	NE (NE, NE)		<0.001	9.84E7 (0.00, NE)
	E542K	Placebo qd + Fulv	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E545X		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)			
	H1047X		4/ 80 (5.0)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 20 (20.0)	NE (4.8, NE)		0.0501	1.06E8 (0.00, NE)
	E545X		12/ 45 (26.7)	NE (10.2, NE)		<0.001	8.36E7 (0.00, NE)
	H1047X		18/ 92 (19.6)	NE (NE, NE)		0.011	3.70 (1.25, 10.96)

PT: Alopecia

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/131 (3.1)	NE (NE, NE)	0.021	7.80	(1.00, 61.01)
Prior Tamoxifen Use	Negative	Placebo qd + Fulv	11/ 46 (23.9)	NE (10.2, NE)	<0.001	6.47	(2.24, 18.65)
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	24/120 (20.0)	NE (NE, NE)	0.004	4.32	(1.45, 12.87)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + Fulv	4/110 (3.6)	NE (NE, NE)	<0.001	17.95	(2.39, 134.81)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 61 (1.6)	NE (NE, NE)	<0.001	6.57	(2.57, 16.77)
Race Group 1	No	Placebo qd + Fulv	17/109 (15.6)	NE (NE, NE)	0.317	8.04E7	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	19/ 60 (31.7)	NE (7.9, NE)	0.013	9.15	(1.10, 76.28)
Region 1	Asian	Placebo qd + Fulv	5/156 (3.2)	NE (NE, NE)	0.002	2.16E8	(0.00, NE)
	Other White Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)	0.002	4.70	(1.63, 13.57)
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	4/108 (3.7)	NE (NE, NE)			
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 34 (17.6)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	6/ 17 (35.3)	NE (4.7, NE)			
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	24/117 (20.5)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)			
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 86 (3.5)	NE (NE, NE)			

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

PT: Alopecia

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Prior inhibitor	Latin America	1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)				
	North America	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Asia	6/ 32 (18.8)	NE (NE, NE)		0.014	8.96	(1.07, 74.77)
	Europe	17/ 86 (19.8)	NE (NE, NE)		0.004	5.02	(1.47, 17.16)
	Latin America	4/ 14 (28.6)	NE (4.7, NE)		0.264	3.28	(0.36, 29.69)
	North America	4/ 19 (21.1)	NE (4.8, NE)		0.073	9.39E7	(0.00, NE)
	Other	5/ 18 (27.8)	NE (4.8, NE)		0.198	4.08E7	(0.00, NE)
	No prior use	5/160 (3.1)	NE (NE, NE)				
	Prior use	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)				
Lung and/or Liver metastases	No prior use	35/160 (21.9)	NE (NE, NE)		<0.001	6.95	(2.72, 17.75)
	Prior use	1/ 9 (11.1)	NE (4.8, NE)		0.480	4.71E7	(0.00, NE)
	Absent	3/ 86 (3.5)	NE (NE, NE)				
	Present	2/ 85 (2.4)	NE (NE, NE)				
	Absent	24/ 85 (28.2)	NE (NE, NE)		<0.001	7.77	(2.34, 25.83)
	Present	12/ 84 (14.3)	NE (NE, NE)		0.008	5.98	(1.34, 26.74)
Visceral disease	No	2/ 72 (2.8)	NE (NE, NE)				
	Yes	3/ 99 (3.0)	NE (NE, NE)				
	No	21/ 76 (27.6)	NE (NE, NE)		<0.001	9.94	(2.33, 42.44)
	Yes	15/ 93 (16.1)	NE (NE, NE)		0.004	5.14	(1.48, 17.79)

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

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/3 17AUG20:14:02

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Mucosal inflammation

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	2/ 88 (2.3)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 83 (2.4)	NE (NE, NE)	<0.001	8.21	(1.88, 35.77)
Age Group 2	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	16/ 95 (16.8)	NE (NE, NE)	0.002	7.28	(1.62, 32.60)
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/ 74 (16.2)	NE (31.0, NE)	<0.001	6.23	(2.17, 17.91)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	4/145 (2.8)	NE (NE, NE)	0.083	8.07E7	(0.00, NE)
	>= 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	6.23	(2.17, 17.91)
Bone lesions only	No	Placebo qd + Fulv	4/136 (2.9)	NE (NE, NE)	0.106	2.59E7	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	7.06	(2.45, 20.29)
ECOG performance status	No	Placebo qd + Fulv	25/127 (19.7)	NE (NE, NE)	0.106	2.59E7	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 42 (7.1)	NE (NE, NE)	<0.001	7.83	(2.34, 26.17)
	0	Placebo qd + Fulv	3/113 (2.7)	NE (NE, NE)	0.082	5.48	(0.64, 47.22)
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 57 (1.8)	NE (NE, NE)	<0.001	7.83	(2.34, 26.17)
	0	Placebo qd + Fulv	22/112 (19.6)	NE (NE, NE)	0.082	5.48	(0.64, 47.22)
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 56 (8.9)	NE (NE, NE)	0.082	5.48	(0.64, 47.22)

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

PT: Mucosal inflammation

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	1/ 70 (1.4)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	1/ 19 (5.3)	NE (19.7, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	2/ 45 (4.4)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	9/ 68 (13.2)	NE (NE, NE)	0.009	9.55	(1.21, 75.65)
	First Line Endocrine Sensitive	5/ 20 (25.0)	NE (1.3, NE)	0.083	5.54	(0.64, 48.20)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	8/ 24 (33.3)	31.0 (3.2, 31.0)	0.010	7.72E7	(0.00, NE)
Endocrine status	Second Line (progression following metastatic treatment only)	5/ 41 (12.2)	NE (NE, NE)	0.193	2.83	(0.55, 14.60)
	Primary resistant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant	3/127 (2.4)	NE (NE, NE)			

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

PT: Mucosal inflammation

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Estr. & Porgest. receptor status	Sensitive	1/ 19 (5.3)	NE (19.7, NE)				
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 23 (13.0)	NE (NE, NE)	0.151	8.43E7	(0.00, NE)
	Secondary resistant		19/119 (16.0)	NE (NE, NE)	<0.001	6.94	(2.05, 23.46)
	Sensitive		5/ 20 (25.0)	NE (1.3, NE)	0.083	5.54	(0.64, 48.20)
Prior chemotherapy use	Both positive	Placebo qd + Fulv	2/131 (1.5)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative		2/ 38 (5.3)	NE (19.7, NE)			
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	19/118 (16.1)	NE (NE, NE)	<0.001	10.70	(2.49, 45.97)
	Positive Negative		9/ 46 (19.6)	NE (NE, NE)	0.029	4.82	(1.03, 22.68)
Line of adv. anti-cancer treatment	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	1/ 83 (1.2)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant		1/ 22 (4.5)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use		2/ 65 (3.1)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/ 78 (17.9)	NE (NE, NE)	<0.001	15.94	(2.07, 122.52)
Presence of liver metastases	Neoadjuvant		6/ 24 (25.0)	NE (NE, NE)	0.073	5.57	(0.67, 46.30)
	No Prior Use		8/ 67 (11.9)	NE (NE, NE)	0.046	4.25	(0.90, 20.03)
	First Line	Placebo qd + Fulv	2/ 89 (2.2)	NE (NE, NE)			
	Second Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 81 (2.5)	NE (NE, NE)	0.002	7.61	(1.73, 33.53)
	First Line		14/ 88 (15.9)	NE (NE, NE)			
	Second Line		14/ 79 (17.7)	NE (31.0, NE)	0.002	7.61	(1.73, 33.55)
	No	Placebo qd + Fulv	2/118 (1.7)	NE (NE, NE)			
	Yes		2/ 53 (3.8)	NE (19.7, NE)			

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

PT: Mucosal inflammation

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time	Log-rank	Cox model
					CI)	test [a]	[a]
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	19/120 (15.8)	NE (NE, NE)	<0.001	9.64	(2.24, 41.40)
	Yes		9/ 49 (18.4)	NE (NE, NE)	0.022	5.02	(1.08, 23.27)
	No	Placebo qd + Fulv	2/103 (1.9)	NE (NE, NE)			
	Yes		2/ 68 (2.9)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	17/112 (15.2)	NE (NE, NE)	<0.001	8.06	(1.86, 34.91)
	Yes		11/ 57 (19.3)	NE (NE, NE)	0.002	7.94	(1.73, 36.42)
	< 3	Placebo qd + Fulv	2/112 (1.8)	NE (NE, NE)			
	>= 3		2/ 59 (3.4)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	20/121 (16.5)	NE (NE, NE)	<0.001	9.64	(2.25, 41.26)
	>= 3		8/ 48 (16.7)	NE (NE, NE)	0.013	5.78	(1.21, 27.53)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	1/ 80 (1.3)	NE (NE, NE)			
	Exon 9		3/ 77 (3.9)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	17/ 92 (18.5)	NE (NE, NE)	<0.001	16.45	(2.17, 124.50)
	Exon 9		8/ 68 (11.8)	NE (NE, NE)	0.060	3.32	(0.88, 12.54)
	E542K	Placebo qd + Fulv	2/ 29 (6.9)	NE (19.7, NE)			
	E545X		1/ 43 (2.3)	NE (NE, NE)			
	H1047X		1/ 80 (1.3)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 20 (10.0)	NE (12.3, NE)	0.568	1.76	(0.25, 12.67)
	E545X		6/ 45 (13.3)	NE (NE, NE)	0.060	5.96	(0.72, 49.52)
	H1047X		17/ 92 (18.5)	NE (NE, NE)	<0.001	16.45	(2.17, 124.50)

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

PT: Mucosal inflammation

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	2/ 38 (5.3)	NE (19.7, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/131 (1.5)	NE (NE, NE)	0.029	4.82	(1.03, 22.68)
Prior Tamoxifen Use	Negative	Placebo qd + Fulv	9/ 46 (19.6)	NE (NE, NE)	<0.001	10.46	(2.44, 44.93)
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	19/120 (15.8)	NE (NE, NE)	0.002	7.42	(1.68, 32.68)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + Fulv	2/110 (1.8)	NE (NE, NE)	0.007	6.11	(1.38, 27.06)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 61 (3.3)	NE (NE, NE)	<0.001	6.83	(2.39, 19.51)
Race Group 1	No	Placebo qd + Fulv	14/ 60 (23.3)	NE (31.0, NE)	0.317	2.19E8	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/156 (2.6)	NE (NE, NE)	0.213	3.83	(0.39, 37.20)
Region 1	Asian	Placebo qd + Fulv	1/ 6 (16.7)	NE (12.3, NE)	0.320	3.04	(0.31, 30.02)
	Other White Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 40 (2.5)	NE (NE, NE)	<0.001	10.36	(2.43, 44.11)
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	1/ 20 (5.0)	NE (19.7, NE)			
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/108 (1.9)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	3/ 34 (8.8)	NE (NE, NE)			
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 17 (17.6)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	22/117 (18.8)	NE (NE, NE)			
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)			
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 86 (2.3)	NE (NE, NE)			

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

PT: Mucosal inflammation

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	Latin America	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)			
	North America	1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)			
	Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Asia	3/ 32 (9.4)	NE (NE, NE)	0.224	3.72	(0.38, 36.06)
	Europe	18/ 86 (20.9)	NE (NE, NE)	<0.001	9.52	(2.21, 41.08)
	Latin America	2/ 14 (14.3)	NE (NE, NE)	0.102	1.28E8	(0.00, NE)
	North America	3/ 19 (15.8)	31.0 (31.0, NE)	0.513	2.19	(0.20, 24.57)
	Other	2/ 18 (11.1)	NE (NE, NE)	0.558	1.15E7	(0.00, NE)
Prior inhibitor	No prior use	4/160 (2.5)	NE (NE, NE)			
	Prior use	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	27/160 (16.9)	NE (NE, NE)	<0.001	7.13	(2.50, 20.39)
	Prior use	1/ 9 (11.1)	NE (0.8, NE)	0.264	1.03E8	(0.00, NE)
Lung and/or Liver metastases	Absent	2/ 86 (2.3)	NE (NE, NE)			
	Present	2/ 85 (2.4)	NE (NE, NE)			
	Absent	13/ 85 (15.3)	NE (NE, NE)	0.004	6.75	(1.52, 29.91)
	Present	15/ 84 (17.9)	NE (NE, NE)	<0.001	8.14	(1.86, 35.60)
Visceral disease	No	1/ 72 (1.4)	NE (NE, NE)			
	Yes	3/ 99 (3.0)	NE (NE, NE)			
	No	10/ 76 (13.2)	NE (NE, NE)	0.009	9.34	(1.19, 72.97)
	Yes	18/ 93 (19.4)	NE (NE, NE)	<0.001	7.48	(2.19, 25.55)

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

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/3 17AUG20:14:02

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Muscle spasms

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	1/ 88 (1.1)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 83 (4.8)	NE (NE, NE)	0.033	7.01	(0.88, 55.82)
Age Group 2	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	9/ 95 (9.5)	NE (39.2, NE)	0.373	1.76	(0.50, 6.27)
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 74 (8.1)	NE (NE, NE)	0.007	6.11	(1.39, 26.95)
Bone lesions only	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	2/145 (1.4)	NE (NE, NE)	0.198	0.00	(0.00, NE)
	>= 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 26 (11.5)	NE (NE, NE)	0.300	1.77	(0.59, 5.25)
ECOG performance status	No	Placebo qd + Fulv	0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)	0.037	7.12E7	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/127 (7.9)	NE (NE, NE)	0.020	4.16	(1.14, 15.19)
	No	Placebo qd + Fulv	5/ 42 (11.9)	NE (NE, NE)	0.944	0.94	(0.15, 5.85)
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/113 (2.7)	NE (NE, NE)			
	0	Placebo qd + Fulv	2/ 57 (3.5)	NE (NE, NE)			
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/112 (10.7)	NE (39.2, NE)			
	0	Placebo qd + Fulv	3/ 56 (5.4)	NE (22.8, NE)			
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 57 (3.5)	NE (NE, NE)			

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

PT: Muscle spasms

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	1/ 70 (1.4)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	3/ 45 (6.7)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	7/ 68 (10.3)	NE (26.7, NE)	0.119	4.72	(0.55, 40.63)
	First Line Endocrine Sensitive	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.957	0.93	(0.06, 14.83)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	4/ 24 (16.7)	NE (22.8, NE)	0.081	1.75E8	(0.00, NE)
Endocrine status	Primary resistant	2/ 41 (4.9)	NE (NE, NE)	0.649	0.66	(0.11, 3.97)
	Secondary resistant	2/ 22 (9.1)	NE (NE, NE)			
		2/127 (1.6)	NE (NE, NE)			

PT: Muscle spasms

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)				
Primary resistant	2/ 23 (8.7)	NE (NE, NE)		0.566	0.50	(0.04, 5.59)
	11/119 (9.2)	NE (39.2, NE)		0.035	4.48	(0.98, 20.60)
Secondary resistant	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)		0.957	0.93	(0.06, 14.83)
Sensitive	2/131 (1.5)	NE (NE, NE)				
Both positive	3/ 38 (7.9)	NE (NE, NE)				
Positive Negative	11/118 (9.3)	NE (39.2, NE)		0.013	5.74	(1.24, 26.67)
Both positive	3/ 46 (6.5)	NE (NE, NE)		0.695	0.72	(0.14, 3.77)
Positive Negative	4/ 83 (4.8)	NE (NE, NE)				
Adjuvant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)				
No Prior Use	1/ 65 (1.5)	NE (NE, NE)				
Adjuvant	9/ 78 (11.5)	NE (NE, NE)		0.234	2.05	(0.61, 6.84)
	3/ 24 (12.5)	NE (39.2, NE)		0.196	6.82E7	(0.00, NE)
No Prior Use	3/ 67 (4.5)	NE (NE, NE)		0.361	2.75	(0.29, 26.54)
First Line	2/ 89 (2.2)	NE (NE, NE)				
	3/ 81 (3.7)	NE (NE, NE)				
Second Line	8/ 88 (9.1)	NE (39.2, NE)		0.137	3.11	(0.65, 14.98)
First Line	7/ 79 (8.9)	NE (NE, NE)		0.181	2.45	(0.63, 9.51)
Second Line	4/118 (3.4)	NE (NE, NE)				
No	1/ 53 (1.9)	NE (NE, NE)				
Yes						

PT: Muscle spasms

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/120 (10.0)	NE (NE, NE)		0.060	2.84	(0.91, 8.82)
	Yes		3/ 49 (6.1)	NE (20.4, NE)		0.411	2.52	(0.26, 24.55)
	No	Placebo qd + Fulv	3/103 (2.9)	NE (NE, NE)				
	Yes		2/ 68 (2.9)	NE (NE, NE)				
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/112 (8.9)	NE (NE, NE)		0.078	3.02	(0.83, 10.97)
	Yes		5/ 57 (8.8)	NE (26.7, NE)		0.196	2.95	(0.54, 16.23)
	< 3	Placebo qd + Fulv	4/112 (3.6)	NE (NE, NE)				
	>= 3		1/ 59 (1.7)	NE (NE, NE)				
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/121 (10.7)	NE (39.2, NE)		0.104	2.50	(0.80, 7.82)
	>= 3		2/ 48 (4.2)	NE (NE, NE)		0.357	3.05	(0.26, 36.34)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	3/ 80 (3.8)	NE (NE, NE)				
	Exon 9		2/ 77 (2.6)	NE (NE, NE)				
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/ 92 (10.9)	NE (26.7, NE)		0.145	2.60	(0.69, 9.76)
	Exon 9		4/ 68 (5.9)	NE (NE, NE)		0.365	2.16	(0.39, 11.81)
	E542K	Placebo qd + Fulv	2/ 29 (6.9)	NE (NE, NE)				
	E545X		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)				
	H1047X		3/ 80 (3.8)	NE (NE, NE)				
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)		0.604	0.53	(0.05, 5.97)
	E545X		3/ 45 (6.7)	NE (NE, NE)		0.090	7.74E7	(0.00, NE)
	H1047X		10/ 92 (10.9)	NE (26.7, NE)		0.145	2.60	(0.69, 9.76)

PT: Muscle spasms

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	3/ 38 (7.9)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/131 (1.5)	NE (NE, NE)	0.695	0.72	(0.14, 3.77)
Prior Tamoxifen Use	Negative	Placebo qd + Fulv	3/ 46 (6.5)	NE (NE, NE)	0.014	5.67	(1.22, 26.33)
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	11/120 (9.2)	NE (39.2, NE)	0.200	2.13	(0.65, 6.96)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + Fulv	4/110 (3.6)	NE (NE, NE)	0.227	3.49	(0.41, 29.91)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 61 (1.6)	NE (NE, NE)	0.062	2.81	(0.91, 8.68)
Race Group 1	No	Placebo qd + Fulv	9/109 (8.3)	NE (39.2, NE)	0.967	1.06	(0.06, 17.68)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 60 (10.0)	NE (NE, NE)	0.192	7.05E7	(0.00, NE)
Region 1	Asian	Placebo qd + Fulv	0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)	0.348	3.11	(0.26, 36.97)
	Other White Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.115	2.72	(0.75, 9.94)
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	3/108 (2.8)	NE (NE, NE)			
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 34 (8.8)	39.2 (26.7, NE)			
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	2/ 17 (11.8)	NE (NE, NE)			
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/117 (8.5)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE)			

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

PT: Muscle spasms

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	Latin America	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)			
	North America	4/ 24 (16.7)	NE (10.2, NE)			
	Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Asia	2/ 32 (6.3)	NE (26.7, NE)	0.414	5.69E7	(0.00, NE)
	Europe	7/ 86 (8.1)	NE (NE, NE)	0.057	6.00	(0.73, 49.05)
	Latin America	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)			
	North America	5/ 19 (26.3)	NE (16.5, NE)	0.766	1.26	(0.31, 5.17)
	Other	1/ 18 (5.6)	NE (22.8, NE)			
Prior inhibitor	No prior use	5/160 (3.1)	NE (NE, NE)			
	Prior use	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	13/160 (8.1)	NE (NE, NE)	0.118	2.25	(0.79, 6.36)
	Prior use	2/ 9 (22.2)	NE (0.9, NE)	0.118	1E8	(0.00, NE)
Lung and/or Liver metastases	Absent	3/ 86 (3.5)	NE (NE, NE)			
	Present	2/ 85 (2.4)	NE (NE, NE)			
	Absent	8/ 85 (9.4)	NE (NE, NE)	0.134	2.65	(0.70, 10.00)
	Present	7/ 84 (8.3)	NE (26.7, NE)	0.194	2.76	(0.56, 13.62)
Visceral disease	No	3/ 72 (4.2)	NE (NE, NE)			
	Yes	2/ 99 (2.0)	NE (NE, NE)			
	No	8/ 76 (10.5)	NE (NE, NE)	0.154	2.55	(0.67, 9.63)
	Yes	7/ 93 (7.5)	NE (26.7, NE)	0.176	2.88	(0.58, 14.31)

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

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/3 17AUG20:14:02

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Insomnia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	2/ 88 (2.3)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 83 (1.2)	NE (NE, NE)	0.057	3.97	(0.85, 18.43)
Age Group 2	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	9/ 95 (9.5)	NE (NE, NE)	0.008	10.29	(1.27, 83.63)
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 74 (12.2)	NE (30.3, NE)	0.003	5.32	(1.56, 18.14)
Bone lesions only	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	3/145 (2.1)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)	0.008	4.69	(1.34, 16.48)
ECOG performance status	No	Placebo qd + Fulv	3/136 (2.2)	NE (NE, NE)	0.063	2.57E7	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)	0.004	10.85	(1.40, 84.15)
	No	Placebo qd + Fulv	14/127 (11.0)	NE (NE, NE)	0.189	2.81	(0.56, 14.07)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 42 (9.5)	NE (NE, NE)			
	0	Placebo qd + Fulv	1/113 (0.9)	NE (NE, NE)			
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 57 (3.5)	NE (NE, NE)			
	0	Placebo qd + Fulv	11/112 (9.8)	NE (NE, NE)			
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 56 (12.5)	NE (30.3, NE)			

PT: Insomnia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	3/ 70 (4.3)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	6/ 68 (8.8)	NE (NE, NE)	0.342	1.94	(0.48, 7.79)
	First Line Endocrine Sensitive	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)	0.164	7.82E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	6/ 24 (25.0)	30.3 (8.3, NE)	0.011	2.45E8	(0.00, NE)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	2/ 41 (4.9)	NE (NE, NE)	0.102	1.14E8	(0.00, NE)
Endocrine status	Primary resistant	1/ 22 (4.5)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant	2/127 (1.6)	NE (NE, NE)			

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

PT: Insomnia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)					
Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 23 (17.4)	NE (14.5, NE)	0.361	2.83	(0.28, 28.66)	
Secondary resistant		12/119 (10.1)	NE (NE, NE)	0.011	5.63	(1.25, 25.35)	
Sensitive		2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)	0.164	7.82E7	(0.00, NE)	
Estr. & Porgest. receptor status	Both positive	Placebo qd + Fulv	2/131 (1.5)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)	0.008	5.99	(1.33, 26.96)
Prior chemotherapy use	Positive Negative Adjuvant	Placebo qd + Fulv	6/ 46 (13.0)	NE (NE, NE)	0.137	4.58	(0.52, 40.49)
	Neoadjuvant No Prior Use Adjuvant	Placebo qd + Fulv	1/ 83 (1.2)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant No Prior Use Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 22 (4.5)	NE (NE, NE)	0.003	12.23	(1.54, 97.21)
	Neoadjuvant No Prior Use Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 65 (1.5)	NE (NE, NE)	0.745	1.49	(0.13, 17.04)
Line of adv. anti-cancer treatment	First Line	Placebo qd + Fulv	5/ 67 (7.5)	NE (NE, NE)	0.072	5.95	(0.67, 52.62)
	Second Line First Line	Placebo qd + Fulv	3/ 89 (3.4)	NE (NE, NE)			
Presence of liver metastases	Second Line First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)	0.153	2.54	(0.67, 9.61)
	Second Line No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 88 (9.1)	NE (NE, NE)	0.001	8.52E7	(0.00, NE)
	Second Line No	Placebo qd + Fulv	10/ 79 (12.7)	NE (30.3, NE)			
Second Line Yes	Placebo qd + Fulv	1/118 (0.8)	NE (NE, NE)				
Second Line Yes		2/ 53 (3.8)	NE (NE, NE)				

PT: Insomnia

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]
						p-value	Hazard ratio [c]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	11/120 (9.2)	NE (NE, NE)		0.005	10.46 (1.35, 81.23)
	Yes		7/ 49 (14.3)	NE (14.5, NE)		0.087	3.61 (0.75, 17.38)
	No	Placebo qd + Fulv	3/103 (2.9)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/112 (12.5)	NE (NE, NE)		0.014	4.19 (1.20, 14.59)
	Yes		4/ 57 (7.0)	NE (30.3, NE)		0.022	1.4E8 (0.00, NE)
	< 3	Placebo qd + Fulv	2/112 (1.8)	NE (NE, NE)			
	>= 3		1/ 59 (1.7)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/121 (9.9)	NE (NE, NE)		0.021	4.96 (1.10, 22.41)
	>= 3		6/ 48 (12.5)	NE (NE, NE)		0.029	7.79 (0.91, 66.54)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	3/ 80 (3.8)	NE (NE, NE)			
	Exon 9		0/ 77 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 92 (9.8)	NE (NE, NE)		0.134	2.66 (0.71, 9.99)
	Exon 9		7/ 68 (10.3)	NE (30.3, NE)		0.015	8.18E7 (0.00, NE)
	E542K	Placebo qd + Fulv	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E545X		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)			
	H1047X		3/ 80 (3.8)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 20 (15.0)	NE (NE, NE)		0.140	9.24E7 (0.00, NE)
	E545X		4/ 45 (8.9)	NE (30.3, NE)		0.045	8.05E7 (0.00, NE)
	H1047X		9/ 92 (9.8)	NE (NE, NE)		0.134	2.66 (0.71, 9.99)

PT: Insomnia

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/131 (1.5)	NE (NE, NE)	0.137	4.58	(0.52, 40.49)
	Negative	Placebo qd + Fulv	6/ 46 (13.0)	NE (NE, NE)			
Prior Tamoxifen Use	Positive	Placebo qd + Fulv	12/120 (10.0)	NE (NE, NE)	0.009	5.86	(1.30, 26.38)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/110 (1.8)	NE (NE, NE)			
PTEN loss of expression	Yes	Placebo qd + Fulv	1/ 61 (1.6)	NE (NE, NE)	0.051	4.16	(0.88, 19.64)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/109 (7.3)	NE (NE, NE)			
Race Group 1	Yes	Placebo qd + Fulv	10/ 60 (16.7)	NE (NE, NE)	0.010	9.80	(1.21, 79.24)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/156 (1.9)	NE (NE, NE)			
Race Group 1	Yes	Placebo qd + Fulv	1/ 6 (16.7)	NE (5.4, NE)	0.386	6.22E7	(0.00, NE)
	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White	Placebo qd + Fulv	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)	0.131	9.28E7	(0.00, NE)
	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/108 (2.8)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White	Placebo qd + Fulv	2/ 34 (5.9)	NE (NE, NE)	0.011	4.39	(1.27, 15.16)
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Europe	Placebo qd + Fulv	16/117 (13.7)	NE (NE, NE)			
		Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
			2/ 86 (2.3)	NE (NE, NE)			

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

PT: Insomnia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	Latin America	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)			
	North America	1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)			
	Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Asia	2/ 32 (6.3)	NE (NE, NE)	0.143	8.64E7	(0.00, NE)
	Europe	8/ 86 (9.3)	NE (NE, NE)	0.124	3.20	(0.67, 15.30)
	Latin America	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)			
	North America	6/ 19 (31.6)	NE (4.1, NE)	0.021	8.26	(0.98, 69.35)
	Other	2/ 18 (11.1)	NE (NE, NE)	0.426	4.14E7	(0.00, NE)
Prior inhibitor	No prior use	3/160 (1.9)	NE (NE, NE)			
	Prior use	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	16/160 (10.0)	NE (NE, NE)	0.005	4.92	(1.43, 16.96)
	Prior use	2/ 9 (22.2)	NE (0.0, NE)	0.118	1E8	(0.00, NE)
Lung and/or Liver metastases	Absent	1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE)			
	Present	2/ 85 (2.4)	NE (NE, NE)			
	Absent	9/ 85 (10.6)	NE (NE, NE)	0.012	8.86	(1.12, 69.99)
	Present	9/ 84 (10.7)	NE (NE, NE)	0.0504	4.14	(0.89, 19.34)
Visceral disease	No	1/ 72 (1.4)	NE (NE, NE)			
	Yes	2/ 99 (2.0)	NE (NE, NE)			
	No	8/ 76 (10.5)	NE (NE, NE)	0.022	7.79	(0.97, 62.55)
	Yes	10/ 93 (10.8)	NE (30.3, NE)	0.027	4.78	(1.04, 22.07)

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

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/3 17AUG20:14:02

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Oedema peripheral

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + 2/ 88 (2.3)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Fulv 7/ 83 (8.4)	NE (NE, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 12/ 95 (12.6)	NE (NE, NE)	0.024	4.79	(1.07, 21.45)
	>= 65 Years	300mg qd + Fulv 11/ 74 (14.9)	NE (NE, NE)	0.319	1.63	(0.62, 4.29)
	< 75 Years	Placebo qd + 5/145 (3.4)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years	Fulv 4/ 26 (15.4)	NE (17.3, NE)			
Bone lesions only	No	Alpelisib 19/149 (12.8)	NE (NE, NE)	0.017	3.15	(1.17, 8.49)
	Yes	300mg qd + Fulv 4/ 20 (20.0)	NE (3.9, NE)	0.440	1.80	(0.40, 8.14)
	No	Placebo qd + 7/136 (5.1)	NE (NE, NE)			
	Yes	Fulv 2/ 35 (5.7)	NE (NE, NE)			
ECOG performance status	0	Alpelisib 15/127 (11.8)	NE (NE, NE)	0.126	2.00	(0.81, 4.95)
	1	300mg qd + Fulv 8/ 42 (19.0)	NE (28.5, NE)	0.109	3.30	(0.70, 15.54)
	0	Placebo qd + 4/113 (3.5)	NE (NE, NE)			
	1	Fulv 5/ 57 (8.8)	NE (17.3, NE)			
	0	Alpelisib 13/112 (11.6)	NE (NE, NE)	0.040	3.05	(0.99, 9.37)
	1	300mg qd + Fulv 10/ 56 (17.9)	NE (22.5, NE)	0.350	1.70	(0.55, 5.19)

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

PT: Oedema peripheral

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	1/ 70 (1.4)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	2/ 23 (8.7)	NE (7.9, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	4/ 45 (8.9)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	9/ 68 (13.2)	NE (NE, NE)	0.013	8.84	(1.12, 69.97)
	First Line Endocrine Sensitive	3/ 20 (15.0)	NE (33.1, NE)	0.111	7.19E7	(0.00, NE)
Endocrine status	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)	0.352	0.31	(0.02, 3.99)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	7/ 41 (17.1)	NE (NE, NE)	0.248	2.04	(0.59, 7.00)
	Primary resistant	1/ 22 (4.5)	NE (6.4, NE)			
	Secondary resistant	8/127 (6.3)	NE (NE, NE)			

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

PT: Oedema peripheral

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)					
Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 23 (13.0)	NE (NE, NE)	0.317	3.12	(0.30, 32.00)	
Secondary resistant		16/119 (13.4)	NE (NE, NE)	0.113	1.96	(0.84, 4.60)	
Estr. & Porgest. receptor status	Sensitive	3/ 20 (15.0)	NE (33.1, NE)	0.111	7.19E7	(0.00, NE)	
	Both positive	Placebo qd + Fulv	8/131 (6.1)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative		1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)			
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	17/118 (14.4)	NE (NE, NE)	0.069	2.15	(0.92, 5.02)
Prior chemotherapy use	Positive Negative Adjuvant	Placebo qd + Fulv	6/ 46 (13.0)	NE (22.5, NE)	0.145	4.26	(0.51, 35.68)
			4/ 83 (4.8)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant No Prior Use		1/ 22 (4.5)	NE (6.4, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 65 (6.2)	NE (NE, NE)	0.154	2.29	(0.71, 7.39)
Line of adv. anti-cancer treatment			10/ 78 (12.8)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant No Prior Use		3/ 24 (12.5)	NE (22.5, NE)	0.934	1.10	(0.11, 10.97)
			10/ 67 (14.9)	NE (28.5, NE)	0.0497	3.06	(0.95, 9.90)
	First Line	Placebo qd + Fulv	1/ 89 (1.1)	NE (NE, NE)			
Presence of liver metastases	Second Line First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 81 (9.9)	NE (NE, NE)	0.004	10.96	(1.42, 84.80)
			12/ 88 (13.6)	NE (NE, NE)			
	Second Line		11/ 79 (13.9)	NE (NE, NE)	0.661	1.23	(0.49, 3.08)
Presence of liver metastases	No	Placebo qd + Fulv	8/118 (6.8)	NE (NE, NE)			
	Yes		1/ 53 (1.9)	NE (NE, NE)			

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

PT: Oedema peripheral

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/120 (12.5)	NE (NE, NE)		0.231	1.68	(0.71, 3.97)
	Yes		8/ 49 (16.3)	NE (NE, NE)		0.019	8.13	(1.01, 65.24)
	No	Placebo qd + Fulv	6/103 (5.8)	NE (NE, NE)				
	Yes		3/ 68 (4.4)	NE (NE, NE)				
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/112 (14.3)	NE (NE, NE)		0.085	2.23	(0.87, 5.72)
	Yes		7/ 57 (12.3)	NE (33.1, NE)		0.194	2.40	(0.61, 9.40)
	< 3	Placebo qd + Fulv	7/112 (6.3)	NE (NE, NE)				
	>= 3		2/ 59 (3.4)	NE (NE, NE)				
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/121 (11.6)	NE (NE, NE)		0.211	1.77	(0.71, 4.39)
	>= 3		9/ 48 (18.8)	NE (33.1, NE)		0.023	5.02	(1.07, 23.49)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	2/ 80 (2.5)	NE (NE, NE)				
	Exon 9		7/ 77 (9.1)	NE (NE, NE)				
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/ 92 (10.9)	NE (NE, NE)		0.073	3.68	(0.80, 16.93)
	Exon 9		12/ 68 (17.6)	NE (28.5, NE)		0.196	1.84	(0.72, 4.69)
	E542K	Placebo qd + Fulv	3/ 29 (10.3)	NE (7.9, NE)				
	E545X		4/ 43 (9.3)	NE (17.3, NE)				
	H1047X		2/ 80 (2.5)	NE (NE, NE)				
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)		0.808	0.80	(0.13, 4.89)
	E545X		9/ 45 (20.0)	NE (22.5, NE)		0.242	2.00	(0.61, 6.52)
	H1047X		10/ 92 (10.9)	NE (NE, NE)		0.073	3.68	(0.80, 16.93)

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

PT: Oedema peripheral

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/131 (6.1)	NE (NE, NE)	0.145	4.26	(0.51, 35.68)
Prior Tamoxifen Use	Negative	Placebo qd + Fulv	6/ 46 (13.0)	NE (22.5, NE)	0.076	2.11	(0.91, 4.93)
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	17/120 (14.2)	NE (NE, NE)	0.006	3.65	(1.35, 9.89)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + Fulv	5/110 (4.5)	NE (NE, NE)	0.791	0.83	(0.22, 3.19)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 61 (6.6)	NE (NE, NE)	0.043	2.28	(1.00, 5.16)
Race Group 1	No	Placebo qd + Fulv	18/109 (16.5)	NE (28.5, NE)	0.019	1.58E9	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 60 (8.3)	NE (NE, NE)	0.179	4.20	(0.43, 40.76)
Region 1	Asian	Placebo qd + Fulv	8/156 (5.1)	NE (NE, NE)	0.232	0.00	(0.00, NE)
	Other White Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)	0.062	2.23	(0.94, 5.31)
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	2/ 6 (33.3)	NE (1.9, NE)			
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 40 (2.5)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)			
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/108 (6.5)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	3/ 34 (8.8)	NE (NE, NE)			
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	20/117 (17.1)	NE (NE, NE)			
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	5/ 86 (5.8)	NE (NE, NE)			
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv					

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

PT: Oedema peripheral

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	Latin America	1/ 17 (5.9)	NE (17.3, NE)			
	North America	2/ 24 (8.3)	NE (NE, NE)			
	Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Asia	3/ 32 (9.4)	NE (NE, NE)	0.188	4.10	(0.42, 39.73)
	Europe	13/ 86 (15.1)	NE (33.1, NE)	0.184	2.00	(0.71, 5.65)
	Latin America	1/ 14 (7.1)	NE (NE, NE)	0.666	1.83	(0.11, 29.27)
	North America	3/ 19 (15.8)	NE (28.5, NE)	0.651	1.52	(0.24, 9.54)
	Other	3/ 18 (16.7)	NE (NE, NE)	0.303	4.22E7	(0.00, NE)
Prior inhibitor	No prior use	9/160 (5.6)	NE (NE, NE)			
	Prior use	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	23/160 (14.4)	NE (NE, NE)	0.028	2.33	(1.07, 5.05)
	Prior use	0/ 9 (0.0)	NE (NE, NE)			
Lung and/or Liver metastases	Absent	6/ 86 (7.0)	NE (NE, NE)			
	Present	3/ 85 (3.5)	NE (NE, NE)			
	Absent	13/ 85 (15.3)	NE (NE, NE)	0.150	2.01	(0.76, 5.28)
	Present	10/ 84 (11.9)	NE (33.1, NE)	0.085	2.98	(0.81, 10.97)
Visceral disease	No	5/ 72 (6.9)	NE (NE, NE)			
	Yes	4/ 99 (4.0)	NE (NE, NE)			
	No	11/ 76 (14.5)	NE (NE, NE)	0.241	1.86	(0.65, 5.37)
	Yes	12/ 93 (12.9)	NE (33.1, NE)	0.049	3.00	(0.95, 9.45)

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

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/3 17AUG20:14:02

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Vomiting

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	11/ 88 (12.5)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 83 (7.2)	NE (NE, NE)	0.070	1.91	(0.94, 3.90)
Age Group 2	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	25/ 95 (26.3)	NE (23.3, NE)	<0.001	4.47	(1.79, 11.16)
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	21/ 74 (28.4)	NE (NE, NE)	<0.001	2.92	(1.59, 5.35)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	14/145 (9.7)	NE (NE, NE)	0.398	1.91	(0.41, 8.78)
	>= 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 26 (11.5)	NE (NE, NE)	<0.001	3.22	(1.70, 6.09)
Bone lesions only	No	Placebo qd + Fulv	13/136 (9.6)	NE (NE, NE)	0.186	2.13	(0.68, 6.68)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 35 (11.4)	NE (NE, NE)	<0.001	3.33	(1.64, 6.79)
ECOG performance status	No	Placebo qd + Fulv	35/127 (27.6)	NE (NE, NE)	0.181	1.87	(0.74, 4.72)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	11/ 42 (26.2)	NE (13.7, NE)	<0.001	3.33	(1.64, 6.79)
	0	Placebo qd + Fulv	10/113 (8.8)	NE (NE, NE)	0.181	1.87	(0.74, 4.72)
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 57 (12.3)	NE (NE, NE)	<0.001	3.33	(1.64, 6.79)
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	32/112 (28.6)	NE (25.7, NE)	<0.001	3.33	(1.64, 6.79)
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/ 56 (25.0)	NE (18.1, NE)	0.181	1.87	(0.74, 4.72)

PT: Vomiting

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	10/ 70 (14.3)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	3/ 23 (13.0)	NE (11.4, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	2/ 45 (4.4)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	21/ 68 (30.9)	NE (18.1, NE)	0.053	2.07	(0.97, 4.41)
	First Line Endocrine Sensitive	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)	0.692	1.62	(0.15, 17.98)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	7/ 24 (29.2)	NE (10.8, NE)	0.354	1.93	(0.48, 7.78)
Endocrine status	Second Line (progression following metastatic treatment only)	13/ 41 (31.7)	NE (5.6, NE)	0.001	7.92	(1.78, 35.20)
	Primary resistant	4/ 22 (18.2)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant	12/127 (9.4)	NE (NE, NE)			

PT: Vomiting

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
	Sensitive	1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)				
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 23 (17.4)	NE (NE, NE)	0.887	1.11	(0.27, 4.46)
	Secondary resistant		39/119 (32.8)	NE (18.1, NE)	<0.001	3.54	(1.85, 6.78)
	Sensitive		2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)	0.692	1.62	(0.15, 17.98)
Estr. & Porgest. receptor status	Both positive	Placebo qd + Fulv	14/131 (10.7)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative		3/ 38 (7.9)	NE (NE, NE)			
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	34/118 (28.8)	NE (25.7, NE)	<0.001	2.89	(1.54, 5.42)
	Positive Negative		12/ 46 (26.1)	NE (18.1, NE)	0.067	3.12	(0.87, 11.25)
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	12/ 83 (14.5)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant		2/ 22 (9.1)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use		3/ 65 (4.6)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	24/ 78 (30.8)	NE (23.3, NE)	0.076	1.87	(0.93, 3.76)
	Neoadjuvant		3/ 24 (12.5)	NE (18.1, NE)	0.843	1.20	(0.20, 7.26)
	No Prior Use		19/ 67 (28.4)	NE (25.7, NE)	<0.001	7.25	(2.14, 24.57)
Line of adv. anti-cancer treatment	First Line	Placebo qd + Fulv	11/ 89 (12.4)	NE (NE, NE)			
	Second Line		6/ 81 (7.4)	NE (NE, NE)			
	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	23/ 88 (26.1)	NE (NE, NE)	0.045	2.05	(1.00, 4.22)
	Second Line		23/ 79 (29.1)	NE (23.3, NE)	0.001	4.04	(1.64, 9.95)
Presence of liver metastases	No	Placebo qd + Fulv	13/118 (11.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		4/ 53 (7.5)	NE (NE, NE)			

PT: Vomiting

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time	Log-rank	Cox model
					CI)	test [a]	[a]
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	34/120 (28.3)	NE (NE, NE)	0.002	2.69	(1.42, 5.10)
	Yes		12/ 49 (24.5)	NE (23.3, NE)			
	No	Placebo qd + Fulv	11/103 (10.7)	NE (NE, NE)	0.031	3.26	(1.05, 10.14)
	Yes		6/ 68 (8.8)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	35/112 (31.3)	NE (23.3, NE)	0.001	2.89	(1.46, 5.69)
	Yes		11/ 57 (19.3)	NE (NE, NE)			
	< 3	Placebo qd + Fulv	11/112 (9.8)	NE (NE, NE)	0.098	2.26	(0.84, 6.12)
	>= 3		6/ 59 (10.2)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	31/121 (25.6)	NE (25.7, NE)	0.006	2.54	(1.27, 5.06)
	>= 3		15/ 48 (31.3)	NE (5.6, NE)			
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	10/ 80 (12.5)	NE (NE, NE)	0.002	4.50	(1.62, 12.53)
	Exon 9		5/ 77 (6.5)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	24/ 92 (26.1)	NE (NE, NE)	0.051	2.05	(0.98, 4.30)
	Exon 9		19/ 68 (27.9)	NE (23.3, NE)			
	E542K	Placebo qd + Fulv	3/ 29 (10.3)	NE (NE, NE)	0.001	4.44	(1.65, 11.99)
	E545X		2/ 43 (4.7)	NE (18.9, NE)			
H1047X	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/ 80 (12.5)	NE (NE, NE)	0.776	1.30	(0.22, 7.81)	
E542K		3/ 20 (15.0)	NE (NE, NE)				
E545X H1047X			14/ 45 (31.1)	25.7 (18.1, NE)	0.003	7.12	(1.61, 31.48)
			24/ 92 (26.1)	NE (NE, NE)			

PT: Vomiting

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	3/ 38 (7.9)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/131 (10.7)	NE (NE, NE)	0.067	3.12	(0.87, 11.25)
Prior Tamoxifen Use	Negative	Placebo qd + Fulv	12/ 46 (26.1)	NE (18.1, NE)	<0.001	2.84	(1.51, 5.34)
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	34/120 (28.3)	NE (25.7, NE)	<0.001	3.80	(1.81, 7.99)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + Fulv	9/110 (8.2)	NE (NE, NE)	0.272	1.62	(0.68, 3.86)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 61 (13.1)	NE (18.9, NE)	<0.001	3.09	(1.72, 5.54)
Race Group 1	No	Placebo qd + Fulv	31/109 (28.4)	NE (25.7, NE)	0.301	0.00	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/ 60 (25.0)	NE (23.3, NE)	0.007	5.20	(1.39, 19.46)
Region 1	Asian	Placebo qd + Fulv	3/ 40 (7.5)	NE (NE, NE)	0.350	1.99	(0.46, 8.59)
	Other White Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	11/108 (10.2)	NE (NE, NE)	0.012	2.38	(1.19, 4.76)
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	10/ 34 (29.4)	NE (6.7, NE)			
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 17 (29.4)	NE (0.8, NE)			
		Placebo qd + Fulv	31/117 (26.5)	NE (25.7, NE)			
		Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 38 (5.3)	NE (NE, NE)			
		Placebo qd + Fulv	7/ 86 (8.1)	NE (NE, NE)			

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

PT: Vomiting

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Latin America	1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)				
North America	5/ 24 (20.8)	NE (13.6, NE)				
Other	2/ 6 (33.3)	18.9 (0.9, 18.9)				
Asia	10/ 32 (31.3)	NE (6.7, NE)		0.002	8.36	(1.78, 39.23)
Europe	21/ 86 (24.4)	NE (NE, NE)		0.012	2.87	(1.22, 6.77)
Latin America	4/ 14 (28.6)	NE (6.2, NE)		0.157	4.42	(0.48, 41.05)
North America	5/ 19 (26.3)	25.7 (7.1, NE)		0.806	0.84	(0.22, 3.30)
Other	6/ 18 (33.3)	NE (0.8, NE)		0.975	0.97	(0.18, 5.40)
Prior inhibitor	16/160 (10.0)	NE (NE, NE)				
CDK4/6	1/ 11 (9.1)	NE (NE, NE)				
No prior use	44/160 (27.5)	NE (NE, NE)		<0.001	2.84	(1.60, 5.04)
Prior use	2/ 9 (22.2)	NE (0.4, NE)		0.570	2.01	(0.17, 23.38)
Lung and/or Liver metastases	10/ 86 (11.6)	NE (NE, NE)				
Absent	7/ 85 (8.2)	NE (NE, NE)				
Present	28/ 85 (32.9)	NE (18.1, NE)		0.003	2.89	(1.40, 5.96)
Absent	18/ 84 (21.4)	NE (NE, NE)		0.023	2.65	(1.11, 6.36)
Visceral disease	9/ 72 (12.5)	NE (NE, NE)				
No	8/ 99 (8.1)	NE (NE, NE)				
Yes	23/ 76 (30.3)	NE (18.1, NE)		0.020	2.44	(1.13, 5.30)
No	23/ 93 (24.7)	NE (23.3, NE)		0.001	3.48	(1.54, 7.86)
Yes						

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

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/3 17AUG20:14:02

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Osteonecrosis of jaw

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	0/ 88 (0.0)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 83 (2.4)	NE (NE, NE)	0.064	5.83E7	(0.00, NE)
Age Group 2	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	5/ 95 (5.3)	NE (37.7, NE)	0.246	2.55	(0.49, 13.17)
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 74 (6.8)	NE (NE, NE)	0.044	6.34	(0.80, 50.08)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	1/145 (0.7)	NE (NE, NE)	0.807	1.41	(0.09, 23.07)
	>= 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 26 (3.8)	NE (NE, NE)	0.079	5.41	(0.65, 45.00)
Bone lesions only	No	Placebo qd + Fulv	1/35 (2.9)	NE (NE, NE)	0.278	3.16	(0.35, 28.43)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/127 (4.7)	NE (NE, NE)	0.030	7.19	(0.90, 57.51)
ECOG performance status	0	Placebo qd + Fulv	4/ 42 (9.5)	NE (37.7, NE)	0.964	1.06	(0.09, 12.93)
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/113 (0.9)	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 57 (1.8)	NE (NE, NE)			
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/112 (7.1)	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 56 (3.6)	NE (24.2, NE)			

PT: Osteonecrosis of jaw

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	0/ 70 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	1/ 45 (2.2)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	4/ 68 (5.9)	NE (37.7, NE)	0.074	6.71E7	(0.00, NE)
	First Line Endocrine Sensitive	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)	0.210	0.00	(0.00, NE)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	1/ 24 (4.2)	NE (33.6, NE)			
Endocrine status	Second Line (progression following metastatic treatment only)	4/ 41 (9.8)	NE (24.2, NE)	0.154	4.34	(0.48, 39.28)
	Primary resistant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant	1/127 (0.8)	NE (NE, NE)			

PT: Osteonecrosis of jaw

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	Sensitive	1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)				
	Primary resistant	1/ 23 (4.3)	NE (13.1, NE)		0.480	1.28E8	(0.00, NE)
		Alpelisib 300mg qd + Fulv					
	Secondary resistant	8/119 (6.7)	NE (NE, NE)		0.035	6.89	(0.86, 55.30)
	Sensitive	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)		0.210	0.00	(0.00, NE)
Estr. & Porgest. receptor status	Both positive	2/131 (1.5)	NE (NE, NE)				
		Placebo qd + Fulv					
	Positive Negative	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Both positive	7/118 (5.9)	NE (NE, NE)		0.141	3.08	(0.64, 14.92)
		Alpelisib 300mg qd + Fulv					
	Positive Negative	3/ 46 (6.5)	NE (18.7, NE)		0.113	7.2E7	(0.00, NE)
Prior chemotherapy use	Adjuvant	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)				
		Placebo qd + Fulv					
	Neoadjuvant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)				
	No Prior Use	2/ 65 (3.1)	NE (NE, NE)				
	Adjuvant	3/ 78 (3.8)	NE (NE, NE)		0.194	5.11E7	(0.00, NE)
		Alpelisib 300mg qd + Fulv					
	Neoadjuvant	2/ 24 (8.3)	NE (NE, NE)		0.464	3.55E7	(0.00, NE)
	No Prior Use	5/ 67 (7.5)	NE (19.4, NE)		0.139	3.26	(0.62, 16.99)
Line of adv. anti- cancer treatment	First Line	1/ 89 (1.1)	NE (NE, NE)				
		Placebo qd + Fulv					
	Second Line	1/ 81 (1.2)	NE (NE, NE)				
	First Line	4/ 88 (4.5)	NE (NE, NE)		0.265	3.25	(0.36, 29.16)
		Alpelisib 300mg qd + Fulv					
	Second Line	6/ 79 (7.6)	NE (33.6, NE)		0.133	4.45	(0.53, 37.35)
Presence of liver metastases	No	2/118 (1.7)	NE (NE, NE)				
		Placebo qd + Fulv					
	Yes	0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)				

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

PT: Osteonecrosis of jaw

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]
						p-value	Hazard ratio [c]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/120 (7.5)	NE (NE, NE)		0.077	3.65 (0.79, 16.94)
	Yes		1/ 49 (2.0)	NE (NE, NE)		0.394	6.07E7 (0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	1/103 (1.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		1/ 68 (1.5)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/112 (8.0)	NE (37.7, NE)		0.040	6.57 (0.83, 52.04)
	Yes		1/ 57 (1.8)	NE (NE, NE)		0.969	0.95 (0.06, 15.14)
	< 3	Placebo qd + Fulv	1/112 (0.9)	NE (NE, NE)			
	>= 3		1/ 59 (1.7)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/121 (7.4)	NE (NE, NE)		0.035	6.82 (0.86, 53.94)
	>= 3		1/ 48 (2.1)	NE (NE, NE)		0.959	1.08 (0.07, 17.34)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	1/ 80 (1.3)	NE (NE, NE)			
	Exon 9		1/ 77 (1.3)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 92 (4.3)	NE (37.7, NE)		0.381	2.57 (0.29, 23.00)
	Exon 9		5/ 68 (7.4)	NE (NE, NE)		0.097	5.13 (0.60, 44.03)
	E542K	Placebo qd + Fulv	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E545X		1/ 43 (2.3)	NE (NE, NE)			
	H1047X		1/ 80 (1.3)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 20 (5.0)	NE (9.2, NE)		0.317	8.04E7 (0.00, NE)
	E545X		4/ 45 (8.9)	NE (NE, NE)		0.265	3.26 (0.36, 29.37)
	H1047X		4/ 92 (4.3)	NE (37.7, NE)		0.381	2.57 (0.29, 23.00)

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

PT: Osteonecrosis of jaw

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/131 (1.5)	NE (NE, NE)	0.113	7.2E7	(0.00, NE)
Prior Tamoxifen Use	Negative	Placebo qd + Fulv	3/ 46 (6.5)	NE (18.7, NE)	0.145	3.05	(0.63, 14.78)
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/120 (5.8)	NE (NE, NE)	0.083	3.66	(0.76, 17.64)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + Fulv	2/110 (1.8)	NE (NE, NE)	0.202	5E7	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 61 (0.0)	NE (NE, NE)	0.073	3.70	(0.80, 17.12)
Race Group 1	No	Placebo qd + Fulv	7/109 (6.4)	NE (37.7, NE)	0.875	1.17	(0.16, 8.35)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 60 (5.0)	NE (NE, NE)	0.317	2.19E8	(0.00, NE)
Region 1	Asian	Placebo qd + Fulv	2/156 (1.3)	NE (NE, NE)	0.025	6.05E7	(0.00, NE)
	Other White Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Asian	Placebo qd + Fulv	1/ 6 (16.7)	NE (24.2, NE)			
	Other White Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/108 (0.0)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Europe	Placebo qd + Fulv	2/ 34 (5.9)	NE (NE, NE)			
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 17 (5.9)	NE (18.7, NE)			
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	7/117 (6.0)	NE (NE, NE)			
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 38 (5.3)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Europe	Placebo qd + Fulv	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			

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

PT: Osteonecrosis of jaw

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	Latin America	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)			
	North America	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Asia	2/ 32 (6.3)	NE (NE, NE)	0.887	1.15	(0.16, 8.23)
	Europe	6/ 86 (7.0)	NE (37.7, NE)	0.037	6.13E7	(0.00, NE)
	Latin America	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)			
	North America	1/ 19 (5.3)	NE (19.4, NE)	0.480	1.28E8	(0.00, NE)
	Other	1/ 18 (5.6)	NE (33.6, NE)			
Prior inhibitor	CDK4/6 No prior use	2/160 (1.3)	NE (NE, NE)			
	Prior use	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	10/160 (6.3)	NE (NE, NE)	0.045	4.18	(0.91, 19.07)
Lung and/or Liver metastases	Prior use Absent	0/ 9 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Present	1/ 85 (1.2)	NE (NE, NE)			
	Absent	8/ 85 (9.4)	NE (37.7, NE)	0.038	6.69	(0.84, 53.52)
Visceral disease	Present	2/ 84 (2.4)	NE (NE, NE)	0.673	1.67	(0.15, 18.40)
	No	1/ 72 (1.4)	NE (NE, NE)			
	Yes	1/ 99 (1.0)	NE (NE, NE)			
	No	8/ 76 (10.5)	NE (37.7, NE)	0.052	6.11	(0.76, 49.00)
	Yes	2/ 93 (2.2)	NE (NE, NE)	0.673	1.67	(0.15, 18.40)

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

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/3 17AUG20:14:02

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Rash maculo-papular

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	0/ 88 (0.0)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 83 (1.2)	NE (NE, NE)	<0.001	7.81E7	(0.00, NE)
Age Group 2	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	13/ 95 (13.7)	NE (NE, NE)	<0.001	14.89	(1.93, 114.86)
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/ 74 (16.2)	NE (NE, NE)	<0.001	23.06	(3.11, 171.15)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	1/145 (0.7)	NE (NE, NE)	0.048	1.15E8	(0.00, NE)
	>= 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	16.23	(2.13, 123.57)
Bone lesions only	No	Placebo qd + Fulv	1/136 (0.7)	NE (NE, NE)	0.001	7.57E7	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	21.84	(2.87, 166.10)
ECOG performance status	No	Placebo qd + Fulv	14/127 (11.0)	NE (NE, NE)	<0.001	21.84	(2.87, 166.10)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	11/ 42 (26.2)	NE (NE, NE)	0.002	9.64E7	(0.00, NE)
	0	Placebo qd + Fulv	1/113 (0.9)	NE (NE, NE)	<0.001	21.84	(2.87, 166.10)
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 57 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	21.84	(2.87, 166.10)
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	17/112 (15.2)	NE (NE, NE)	<0.001	21.84	(2.87, 166.10)
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 56 (14.3)	NE (NE, NE)	0.002	9.64E7	(0.00, NE)

PT: Rash maculo-papular

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	0/ 70 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	1/ 45 (2.2)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	13/ 68 (19.1)	NE (NE, NE)	<0.001	8.86E7	(0.00, NE)
	First Line Endocrine Sensitive	3/ 20 (15.0)	NE (NE, NE)	0.084	8.14E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	2/ 24 (8.3)	NE (NE, NE)	0.183	1.96E8	(0.00, NE)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	6/ 41 (14.6)	NE (NE, NE)	0.028	7.81	(0.91, 66.75)
Endocrine status	Primary resistant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant	1/127 (0.8)	NE (NE, NE)			

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

PT: Rash maculo-papular

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)					
Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 23 (17.4)	NE (NE, NE)	0.151	8.43E7	(0.00, NE)	
Secondary resistant		18/119 (15.1)	NE (NE, NE)	<0.001	20.03	(2.67, 150.13)	
Sensitive		3/ 20 (15.0)	NE (NE, NE)	0.084	8.14E7	(0.00, NE)	
Estr. & Porgest. receptor status	Both positive	Placebo qd + Fulv	1/131 (0.8)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/118 (10.2)	NE (NE, NE)	<0.001	15.06	(1.94, 116.92)
	Positive Negative Adjuvant	Placebo qd + Fulv	11/ 46 (23.9)	NE (NE, NE)	<0.001	8.39E7	(0.00, NE)
Prior chemotherapy use	No Prior Use Adjuvant	Placebo qd + Fulv	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant No Prior Use Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	1.06E8	(0.00, NE)
	Neoadjuvant No Prior Use Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 65 (1.5)	NE (NE, NE)	0.055	7.42E7	(0.00, NE)
	Neoadjuvant No Prior Use Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/ 78 (19.2)	NE (NE, NE)	0.077	5.49	(0.66, 45.76)
Line of adv. anti-cancer treatment	First Line	Placebo qd + Fulv	4/ 24 (16.7)	NE (NE, NE)			
	Second Line First Line	Placebo qd + Fulv	6/ 67 (9.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 89 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	8.76E7	(0.00, NE)
	Second Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 81 (1.2)	NE (NE, NE)			
	Second Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/ 88 (18.2)	NE (NE, NE)	<0.001	8.76E7	(0.00, NE)
Presence of liver metastases	No	Placebo qd + Fulv	9/ 79 (11.4)	NE (NE, NE)	0.004	11.07	(1.40, 87.73)
	Yes	Placebo qd + Fulv	1/118 (0.8)	NE (NE, NE)			
	Yes	Placebo qd + Fulv	0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)			

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

PT: Rash maculo-papular

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time	Log-rank	Cox model
					CI)	test [a]	[a]
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	21/120 (17.5)	NE (NE, NE)	<0.001	23.25	(3.12, 173.04)
	Yes		4/ 49 (8.2)	NE (NE, NE)			
	No	Placebo qd + Fulv	1/103 (1.0)	NE (NE, NE)	0.037	8.76E7	(0.00, NE)
	Yes		0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	18/112 (16.1)	NE (NE, NE)	<0.001	17.96	(2.40, 134.55)
	Yes		7/ 57 (12.3)	NE (NE, NE)			
	< 3	Placebo qd + Fulv	0/112 (0.0)	NE (NE, NE)	0.002	4.99E7	(0.00, NE)
	>= 3		1/ 59 (1.7)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	18/121 (14.9)	NE (NE, NE)	<0.001	2.91E7	(0.00, NE)
	>= 3		7/ 48 (14.6)	NE (NE, NE)			
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)	0.006	10.79	(1.31, 88.92)
	Exon 9		1/ 77 (1.3)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/ 92 (17.4)	NE (NE, NE)	<0.001	1.01E8	(0.00, NE)
	Exon 9		8/ 68 (11.8)	NE (NE, NE)			
	E542K	Placebo qd + Fulv	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)	0.006	10.55	(1.32, 84.41)
	E545X		1/ 43 (2.3)	NE (NE, NE)			
	H1047X		0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 20 (15.0)	NE (NE, NE)	0.025	1.54E8	(0.00, NE)
	E545X		4/ 45 (8.9)	NE (NE, NE)	0.164	4.19	(0.47, 37.52)
	H1047X		16/ 92 (17.4)	NE (NE, NE)	<0.001	1.01E8	(0.00, NE)

PT: Rash maculo-papular

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/131 (0.8)	NE (NE, NE)	<0.001	8.39E7	(0.00, NE)
Prior Tamoxifen Use	Negative	Placebo qd + Fulv	11/ 46 (23.9)	NE (NE, NE)	<0.001	14.91	(1.92, 115.83)
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/120 (10.0)	NE (NE, NE)	<0.001	20.02	(2.68, 149.65)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + Fulv	1/110 (0.9)	NE (NE, NE)	0.014	8.29E7	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 61 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	25.48	(3.44, 188.49)
Race Group 1	No	Placebo qd + Fulv	19/109 (17.4)	NE (NE, NE)	<0.001	13.07	(1.64, 103.97)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 60 (10.0)	NE (NE, NE)	0.403	5.9E7	(0.00, NE)
Region 1	Asian	Placebo qd + Fulv	1/156 (0.6)	NE (NE, NE)	<0.001	7.92E7	(0.00, NE)
	Other White Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)	0.002	13.07	(1.64, 103.97)
Region 1	Other White Asian	Placebo qd + Fulv	1/ 6 (16.7)	NE (0.4, NE)	0.403	5.9E7	(0.00, NE)
	Other White Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 40 (2.5)	NE (NE, NE)	<0.001	7.92E7	(0.00, NE)
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)	0.403	5.9E7	(0.00, NE)
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/108 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	7.92E7	(0.00, NE)
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	9/ 34 (26.5)	NE (NE, NE)	0.403	5.9E7	(0.00, NE)
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)	<0.001	7.92E7	(0.00, NE)
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	15/117 (12.8)	NE (NE, NE)	<0.001	7.92E7	(0.00, NE)
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)	<0.001	7.92E7	(0.00, NE)
Region 1	Other White Europe	Placebo qd + Fulv	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	7.92E7	(0.00, NE)
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	7.92E7	(0.00, NE)

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

PT: Rash maculo-papular

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	Latin America	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)			
	North America	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Asia	9/ 32 (28.1)	NE (NE, NE)	0.002	13.13	(1.65, 104.42)
	Europe	8/ 86 (9.3)	NE (NE, NE)	0.004	3.11E7	(0.00, NE)
	Latin America	1/ 14 (7.1)	NE (NE, NE)	0.403	5.9E7	(0.00, NE)
	North America	6/ 19 (31.6)	NE (0.4, NE)	0.002	1.5E8	(0.00, NE)
	Other	1/ 18 (5.6)	NE (NE, NE)	0.480	4.71E7	(0.00, NE)
Prior inhibitor	No prior use	1/160 (0.6)	NE (NE, NE)			
	Prior use	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	22/160 (13.8)	NE (NE, NE)	<0.001	23.86	(3.22, 177.06)
	Prior use	3/ 9 (33.3)	NE (0.4, NE)	0.043	1.15E8	(0.00, NE)
Lung and/or Liver metastases	Absent	1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE)			
	Present	0/ 85 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Absent	15/ 85 (17.6)	NE (NE, NE)	<0.001	16.60	(2.19, 125.66)
	Present	10/ 84 (11.9)	NE (NE, NE)	<0.001	3.39E7	(0.00, NE)
Visceral disease	No	1/ 72 (1.4)	NE (NE, NE)			
	Yes	0/ 99 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	15/ 76 (19.7)	NE (NE, NE)	<0.001	14.82	(1.95, 112.82)
	Yes	10/ 93 (10.8)	NE (NE, NE)	<0.001	3.49E7	(0.00, NE)

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

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/3 17AUG20:14:02

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Pruritus

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	5/ 88 (5.7)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 83 (2.4)	NE (NE, NE)	0.099	2.31	(0.83, 6.45)
Age Group 2	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	15/ 95 (15.8)	NE (39.8, NE)	<0.001	9.32	(2.10, 41.38)
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/ 74 (18.9)	NE (NE, NE)	0.003	3.38	(1.46, 7.84)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	7/145 (4.8)	NE (NE, NE)	0.035	1.33E8	(0.00, NE)
	>= 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	4.96	(1.87, 13.12)
Bone lesions only	No	Placebo qd + Fulv	5/136 (3.7)	NE (NE, NE)	0.270	2.41	(0.48, 12.05)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 35 (5.7)	NE (NE, NE)	0.003	4.16	(1.52, 11.40)
ECOG performance status	No	Placebo qd + Fulv	23/127 (18.1)	NE (NE, NE)	0.018	5.21	(1.14, 23.89)
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 42 (14.3)	NE (39.8, NE)			
	1	Placebo qd + Fulv	5/113 (4.4)	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 57 (3.5)	NE (NE, NE)			
	1	Placebo qd + Fulv	19/112 (17.0)	NE (39.8, NE)			
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/ 56 (17.9)	NE (NE, NE)			

PT: Pruritus

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	2/ 70 (2.9)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	2/ 19 (10.5)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	1/ 23 (4.3)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	2/ 45 (4.4)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	8/ 68 (11.8)	NE (39.8, NE)	0.065	3.92	(0.82, 18.66)
	First Line Endocrine Sensitive	3/ 20 (15.0)	NE (NE, NE)	0.681	1.45	(0.24, 8.71)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	7/ 24 (29.2)	NE (7.2, NE)	0.034	7.15	(0.87, 59.09)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	9/ 41 (22.0)	NE (18.6, NE)	0.060	4.01	(0.84, 19.10)
	Endocrine status					
Primary resistant	2/ 22 (9.1)	NE (NE, NE)				
Secondary resistant	3/127 (2.4)	NE (NE, NE)				

PT: Pruritus

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Estr. & Porgest. receptor status	Sensitive	2/ 19 (10.5)	NE (NE, NE)				
	Primary resistant	Alpelisib 3/ 23 (13.0)	NE (18.6, NE)		0.921	1.11	(0.15, 8.16)
		300mg qd + Fulv					
	Secondary resistant	20/119 (16.8)	NE (39.8, NE)		<0.001	6.60	(1.95, 22.30)
	Sensitive	3/ 20 (15.0)	NE (NE, NE)		0.681	1.45	(0.24, 8.71)
	Both positive	Placebo qd + 6/131 (4.6)	NE (NE, NE)				
Prior chemotherapy use	Positive Negative	1/ 38 (2.6)	NE (12.8, NE)				
	Both positive	Alpelisib 23/118 (19.5)	NE (39.8, NE)		<0.001	4.36	(1.75, 10.84)
		300mg qd + Fulv					
	Positive Negative	6/ 46 (13.0)	NE (NE, NE)		0.148	4.27	(0.50, 36.61)
	Adjuvant	Placebo qd + 3/ 83 (3.6)	NE (NE, NE)				
		Fulv					
Line of adv. anti-cancer treatment	Neoadjuvant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)				
	No Prior Use	4/ 65 (6.2)	NE (NE, NE)				
	Adjuvant	Alpelisib 10/ 78 (12.8)	NE (NE, NE)		0.052	3.38	(0.92, 12.45)
		300mg qd + Fulv					
	Neoadjuvant	4/ 24 (16.7)	NE (21.6, NE)		0.081	6.64E7	(0.00, NE)
	No Prior Use	15/ 67 (22.4)	NE (18.6, NE)		0.010	3.91	(1.28, 11.90)
Presence of liver metastases	First Line	Placebo qd + 4/ 89 (4.5)	NE (NE, NE)				
		Fulv					
	Second Line	Alpelisib 3/ 81 (3.7)	NE (NE, NE)		0.079	2.68	(0.85, 8.43)
Presence of liver metastases	First Line	Alpelisib 11/ 88 (12.5)	NE (NE, NE)				
		300mg qd + Fulv					
	Second Line	18/ 79 (22.8)	NE (18.9, NE)		0.001	6.09	(1.78, 20.85)
Presence of liver metastases	No	Placebo qd + 7/118 (5.9)	NE (NE, NE)				
		Fulv					
	Yes	0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)				

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

PT: Pruritus

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time	Log-rank	Cox model
					CI)	test [a]	[a]
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	23/120 (19.2)	NE (NE, NE)		0.005	3.19 (1.36, 7.49)
	Yes		6/ 49 (12.2)	NE (21.6, NE)		0.014	8.12E7 (0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	4/103 (3.9)	NE (NE, NE)			
	Yes		3/ 68 (4.4)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	23/112 (20.5)	NE (39.8, NE)		<0.001	5.07 (1.74, 14.73)
	Yes		6/ 57 (10.5)	NE (NE, NE)		0.240	2.25 (0.56, 8.99)
	< 3	Placebo qd + Fulv	6/112 (5.4)	NE (NE, NE)			
	>= 3		1/ 59 (1.7)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	22/121 (18.2)	NE (NE, NE)		0.007	3.26 (1.31, 8.11)
	>= 3		7/ 48 (14.6)	NE (12.9, NE)		0.015	8.64 (1.06, 70.42)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	2/ 80 (2.5)	NE (NE, NE)			
	Exon 9		4/ 77 (5.2)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	20/ 92 (21.7)	NE (39.8, NE)		<0.001	8.12 (1.89, 34.88)
	Exon 9		7/ 68 (10.3)	NE (NE, NE)		0.441	1.64 (0.46, 5.83)
	E542K	Placebo qd + Fulv	1/ 29 (3.4)	NE (NE, NE)			
	E545X		1/ 43 (2.3)	NE (NE, NE)			
	H1047X		2/ 80 (2.5)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 20 (15.0)	NE (NE, NE)		0.285	3.43 (0.31, 37.95)
	E545X		4/ 45 (8.9)	NE (NE, NE)		0.274	3.21 (0.35, 29.05)
	H1047X		20/ 92 (21.7)	NE (39.8, NE)		<0.001	8.12 (1.89, 34.88)

PT: Pruritus

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	1/ 38 (2.6)	NE (12.8, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/131 (4.6)	NE (NE, NE)	0.148	4.27	(0.50, 36.61)
	Negative	Placebo qd + Fulv	6/ 46 (13.0)	NE (NE, NE)			
Prior Tamoxifen Use	Positive	Placebo qd + Fulv	23/120 (19.2)	NE (39.8, NE)	<0.001	4.30	(1.73, 10.68)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/110 (5.5)	NE (NE, NE)			
PTEN loss of expression	Yes	Placebo qd + Fulv	1/ 61 (1.6)	NE (NE, NE)	0.038	2.62	(1.02, 6.71)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/109 (14.7)	NE (39.8, NE)			
Race Group 1	Yes	Placebo qd + Fulv	13/ 60 (21.7)	NE (NE, NE)	<0.001	14.39	(1.84, 112.44)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/156 (4.5)	NE (NE, NE)			
Region 1	Yes	Placebo qd + Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)	0.003	11.78	(1.48, 93.59)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	29/163 (17.8)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other Asian	Placebo qd + Fulv	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	0.190	1.59E8	(0.00, NE)
	Other White Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 40 (2.5)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)	0.035	2.61	(1.03, 6.60)
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/108 (5.6)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	9/ 34 (26.5)	NE (18.9, NE)	0.035	2.61	(1.03, 6.60)
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	19/117 (16.2)	NE (39.8, NE)	0.035	2.61	(1.03, 6.60)
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)	0.035	2.61	(1.03, 6.60)
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 86 (3.5)	NE (NE, NE)			

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

PT: Pruritus

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
	Latin America	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)				
	North America	2/ 24 (8.3)	NE (NE, NE)				
	Other	1/ 6 (16.7)	NE (1.2, NE)				
	Asia	7/ 32 (21.9)	NE (18.9, NE)	0.010	9.59	(1.17, 78.56)	
	Europe	15/ 86 (17.4)	NE (39.8, NE)	0.007	4.69	(1.35, 16.24)	
	Latin America	1/ 14 (7.1)	NE (NE, NE)	0.403	5.9E7	(0.00, NE)	
	North America	4/ 19 (21.1)	NE (18.6, NE)	0.762	1.33	(0.21, 8.23)	
	Other	2/ 18 (11.1)	NE (7.2, NE)	0.626	0.55	(0.05, 6.45)	
Prior inhibitor	CDK4/6 No prior use	Placebo qd + 5/160 (3.1)	NE (NE, NE)				
	Prior use	Fulv	2/ 11 (18.2)	NE (1.2, NE)			
	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	27/160 (16.9)	NE (NE, NE)	<0.001	5.43	(2.09, 14.12)
	Prior use	Placebo qd + 2/ 9 (22.2)	18.6 (2.0, 18.6)	0.554	0.49	(0.04, 5.46)	
Lung and/or Liver metastases	Absent	Placebo qd + 5/ 86 (5.8)	NE (NE, NE)				
	Present	Fulv	2/ 85 (2.4)	NE (NE, NE)			
	Absent	Alpelisib 300mg qd + Fulv	18/ 85 (21.2)	NE (39.8, NE)	0.006	3.64	(1.35, 9.82)
	Present	Placebo qd + 11/ 84 (13.1)	NE (NE, NE)	0.022	4.96	(1.09, 22.64)	
Visceral disease	No	Placebo qd + 4/ 72 (5.6)	NE (NE, NE)				
	Yes	Fulv	3/ 99 (3.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	18/ 76 (23.7)	NE (39.8, NE)	0.005	4.23	(1.42, 12.61)
	Yes	Placebo qd + 11/ 93 (11.8)	NE (NE, NE)	0.026	3.86	(1.07, 13.91)	

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

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/3 17AUG20:14:02

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Erythema

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	2/ 88 (2.3)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)	0.212	2.67	(0.54, 13.27)
Age Group 2	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	7/ 95 (7.4)	NE (NE, NE)	0.025	1.04E8	(0.00, NE)
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 74 (5.4)	NE (NE, NE)	0.028	4.69	(1.03, 21.43)
Bone lesions only	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	2/145 (1.4)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)	0.256	2.51	(0.49, 12.94)
ECOG performance status	No	Placebo qd + Fulv	2/136 (1.5)	NE (NE, NE)	0.032	2.73E7	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/127 (4.7)	NE (NE, NE)	0.182	2.83	(0.57, 14.05)
	0	Placebo qd + Fulv	5/ 42 (11.9)	NE (NE, NE)	0.066	7.07E7	(0.00, NE)
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/113 (1.8)	NE (NE, NE)			
	0	Placebo qd + Fulv	0/ 57 (0.0)	NE (NE, NE)			
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/112 (6.3)	NE (NE, NE)			
	0	Placebo qd + Fulv	4/ 56 (7.1)	NE (NE, NE)			
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 57 (0.0)	NE (NE, NE)			

PT: Erythema

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	1/ 70 (1.4)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	1/ 23 (4.3)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	4/ 68 (5.9)	NE (NE, NE)	0.172	4.10	(0.46, 36.83)
	First Line Endocrine Sensitive	2/ 20 (10.0)	NE (18.2, NE)	0.131	9.25E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)	0.317	0.00	(0.00, NE)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	3/ 41 (7.3)	NE (31.8, NE)	0.141	8.74E7	(0.00, NE)
Endocrine status	Primary resistant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant	2/127 (1.6)	NE (NE, NE)			

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

PT: Erythema

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Primary resistant	Alpelisib 3/ 23 (13.0)	31.8 (NE, NE)	0.241	7.32E7	(0.00, NE)
		300mg qd + Fulv				
	Secondary resistant	6/119 (5.0)	NE (NE, NE)	0.130	3.21	(0.65, 15.93)
	Sensitive	2/ 20 (10.0)	NE (18.2, NE)	0.131	9.25E7	(0.00, NE)
Estr. & Porgest. receptor status	Both positive	Placebo qd + 2/131 (1.5)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	Positive Negative	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Both positive	Alpelisib 8/118 (6.8)	NE (NE, NE)	0.071	3.85	(0.80, 18.53)
		300mg qd + Fulv				
	Positive Negative	3/ 46 (6.5)	NE (NE, NE)	0.188	5.45E7	(0.00, NE)
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + 2/ 83 (2.4)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	Neoadjuvant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use	0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 3/ 78 (3.8)	NE (NE, NE)	0.719	1.39	(0.23, 8.34)
		300mg qd + Fulv				
	Neoadjuvant	4/ 24 (16.7)	NE (NE, NE)	0.072	6.7E7	(0.00, NE)
	No Prior Use	4/ 67 (6.0)	31.8 (31.8, NE)	0.088	2.87E7	(0.00, NE)
Line of adv. anti-cancer treatment	First Line	Placebo qd + 1/ 89 (1.1)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	Second Line	1/ 81 (1.2)	NE (NE, NE)			
	First Line	Alpelisib 6/ 88 (6.8)	NE (NE, NE)	0.054	6.16	(0.74, 51.28)
		300mg qd + Fulv				
	Second Line	4/ 79 (5.1)	NE (31.8, NE)	0.286	3.21	(0.33, 30.86)
Presence of liver metastases	No	Placebo qd + 0/118 (0.0)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	Yes	2/ 53 (3.8)	NE (NE, NE)			

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

PT: Erythema

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/120 (8.3)	NE (NE, NE)		0.003	2.97E7	(0.00, NE)
	Yes		1/ 49 (2.0)	NE (NE, NE)		0.529	0.47	(0.04, 5.23)
	No	Placebo qd + Fulv	2/103 (1.9)	NE (NE, NE)				
	Yes		0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)				
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/112 (8.0)	NE (NE, NE)		0.080	3.64	(0.77, 17.14)
	Yes		2/ 57 (3.5)	NE (NE, NE)		0.134	3.35E7	(0.00, NE)
	< 3	Placebo qd + Fulv	2/112 (1.8)	NE (NE, NE)				
	>= 3		0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)				
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/121 (8.3)	NE (NE, NE)		0.045	4.22	(0.91, 19.54)
	>= 3		1/ 48 (2.1)	NE (NE, NE)		0.285	9.26E7	(0.00, NE)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	2/ 80 (2.5)	NE (NE, NE)				
	Exon 9		0/ 77 (0.0)	NE (NE, NE)				
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 92 (8.7)	NE (NE, NE)		0.154	2.98	(0.62, 14.35)
	Exon 9		3/ 68 (4.4)	NE (NE, NE)		0.063	3.45E7	(0.00, NE)
	E542K	Placebo qd + Fulv	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)				
	E545X		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)				
	H1047X		2/ 80 (2.5)	NE (NE, NE)				
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)				
	E545X		3/ 45 (6.7)	NE (NE, NE)		0.092	7.66E7	(0.00, NE)
	H1047X		8/ 92 (8.7)	NE (NE, NE)		0.154	2.98	(0.62, 14.35)

PT: Erythema

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/131 (1.5)	NE (NE, NE)	0.188	5.45E7	(0.00, NE)
Negative	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 46 (6.5)	NE (NE, NE)				
Prior Tamoxifen Use	Positive	Placebo qd + Fulv	8/120 (6.7)	NE (NE, NE)	0.076	3.76	(0.78, 18.11)
	No	Placebo qd + Fulv	1/110 (0.9)	NE (NE, NE)			
PTEN loss of expression	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 61 (1.6)	NE (NE, NE)	0.031	7.19	(0.88, 58.59)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/109 (6.4)	NE (NE, NE)			
Race Group 1	Yes	Placebo qd + Fulv	4/ 60 (6.7)	NE (NE, NE)	0.331	2.93	(0.30, 28.45)
	No	Placebo qd + Fulv	2/156 (1.3)	NE (NE, NE)			
Region 1	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)	0.027	4.74	(1.04, 21.63)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	11/163 (6.7)	NE (NE, NE)			
Race Group 1	Asian	Placebo qd + Fulv	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	0.022	1.11E8	(0.00, NE)
	Other White Asian	Placebo qd + Fulv	0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.736	1.60	(0.10, 25.68)
	Other White Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/108 (0.9)	NE (NE, NE)			
Region 1	White Asia	Placebo qd + Fulv	4/ 34 (11.8)	NE (NE, NE)	0.126	4.60	(0.54, 39.36)
	White Europe	Placebo qd + Fulv	6/117 (5.1)	NE (NE, NE)			
		Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)			
		Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
		Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE)			

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

PT: Erythema

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Latin America	1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)				
North America	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)				
Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
Asia	3/ 32 (9.4)	NE (NE, NE)		0.041	1.2E8	(0.00, NE)
Europe	6/ 86 (7.0)	NE (NE, NE)		0.065	5.81	(0.70, 48.34)
Latin America	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)		0.505	0.00	(0.00, NE)
North America	2/ 19 (10.5)	31.8 (18.2, NE)		0.564	3.85E7	(0.00, NE)
Other	0/ 18 (0.0)	NE (NE, NE)				
Prior inhibitor	No prior use	2/160 (1.3)	NE (NE, NE)			
	Prior use	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
CDK4/6	No prior use	10/160 (6.3)	NE (NE, NE)	0.021	4.99	(1.09, 22.80)
	Prior use	1/ 9 (11.1)	31.8 (NE, NE)			
Lung and/or Liver metastases	Absent	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Present	2/ 85 (2.4)	NE (NE, NE)			
Visceral disease	Absent	7/ 85 (8.2)	NE (NE, NE)	0.007	3.03E7	(0.00, NE)
	Present	4/ 84 (4.8)	NE (31.8, NE)	0.684	1.45	(0.24, 8.67)
No	No	0/ 72 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes	2/ 99 (2.0)	NE (NE, NE)			
No	No	8/ 76 (10.5)	NE (NE, NE)	0.010	2.84E7	(0.00, NE)
	Yes	3/ 93 (3.2)	NE (NE, NE)	0.684	1.45	(0.24, 8.67)

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

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/3 17AUG20:14:02

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Stomatitis

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + 5/ 88 (5.7)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Fulv 5/ 83 (6.0)	NE (NE, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 21/ 95 (22.1)	NE (NE, NE)	0.002	4.23	(1.59, 11.25)
	>= 65 Years	300mg qd + Fulv 25/ 74 (33.8)	NE (30.2, NE)	<0.001	6.24	(2.37, 16.41)
	< 75 Years	Placebo qd + 8/145 (5.5)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years	Fulv 2/ 26 (7.7)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 45/149 (30.2)	NE (NE, NE)	<0.001	6.05	(2.85, 12.86)
	>= 75 Years	300mg qd + Fulv 1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.585	0.52	(0.05, 5.73)
	No	Placebo qd + 9/136 (6.6)	NE (NE, NE)			
ECOG performance status	Yes	Fulv 1/ 35 (2.9)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 36/127 (28.3)	NE (NE, NE)	<0.001	4.64	(2.23, 9.65)
	0	300mg qd + Fulv 10/ 42 (23.8)	NE (NE, NE)	0.007	10.01	(1.28, 78.28)
	1	Placebo qd + 8/113 (7.1)	NE (NE, NE)			
0	1	Fulv 2/ 57 (3.5)	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib 34/112 (30.4)	NE (NE, NE)	<0.001	4.69	(2.17, 10.16)
	1	300mg qd + Fulv 12/ 56 (21.4)	NE (NE, NE)	0.008	6.03	(1.34, 27.17)

PT: Stomatitis

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	2/ 70 (2.9)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	3/ 19 (15.8)	NE (12.4, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	2/ 23 (8.7)	NE (10.6, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	3/ 45 (6.7)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	19/ 68 (27.9)	NE (NE, NE)	<0.001	11.14	(2.59, 47.94)
	First Line Endocrine Sensitive	6/ 20 (30.0)	NE (2.7, NE)	0.345	1.94	(0.48, 7.88)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	7/ 24 (29.2)	NE (4.4, NE)	0.094	3.59	(0.73, 17.61)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	11/ 41 (26.8)	NE (NE, NE)	0.009	4.77	(1.32, 17.29)
Endocrine status	Primary resistant	1/ 22 (4.5)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant	6/127 (4.7)	NE (NE, NE)			

PT: Stomatitis

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Estr. & Porgest. receptor status	Sensitive	3/ 19 (15.8)	NE (12.4, NE)				
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 23 (26.1)	NE (NE, NE)	0.043	6.67	(0.80, 55.64)
	Secondary resistant		32/119 (26.9)	NE (NE, NE)	<0.001	6.33	(2.64, 15.19)
	Sensitive		6/ 20 (30.0)	NE (2.7, NE)	0.345	1.94	(0.48, 7.88)
	Both positive	Placebo qd + Fulv	6/131 (4.6)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 38 (10.5)	NE (12.4, NE)	<0.001	4.55	(1.85, 11.18)
Prior chemotherapy use	Positive Negative Adjuvant	22/ 46 (47.8)	NE (1.3, NE)	<0.001	5.57	(1.90, 16.35)	
		Placebo qd + Fulv	4/ 83 (4.8)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant No Prior Use Adjuvant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)				
		Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 65 (9.2)	NE (NE, NE)	<0.001	5.81	(1.98, 17.02)
Line of adv. anti-cancer treatment	Neoadjuvant No Prior Use Adjuvant	20/ 78 (25.6)	NE (NE, NE)				
		Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 24 (29.2)	NE (30.2, NE)	0.021	7.31E7	(0.00, NE)
	First Line	19/ 67 (28.4)	NE (NE, NE)	0.004	3.62	(1.44, 9.10)	
		Placebo qd + Fulv	5/ 89 (5.6)	NE (NE, NE)			
Presence of liver metastases	Second Line First Line	5/ 81 (6.2)	NE (NE, NE)	<0.001	5.42	(2.07, 14.22)	
		Alpelisib 300mg qd + Fulv	25/ 88 (28.4)	NE (NE, NE)			
	Second Line	21/ 79 (26.6)	NE (NE, NE)	<0.001	4.76	(1.79, 12.65)	
	No	Placebo qd + Fulv	6/118 (5.1)	NE (NE, NE)			
Yes		4/ 53 (7.5)	NE (12.4, NE)				

PT: Stomatitis

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time	Log-rank	Cox model
					CI)	test [a]	[a]
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	34/120 (28.3)	NE (NE, NE)	<0.001	6.10	(2.56, 14.55)
	Yes		12/ 49 (24.5)	NE (NE, NE)	0.025	3.40	(1.09, 10.59)
	No	Placebo qd + Fulv	3/103 (2.9)	NE (NE, NE)			
	Yes		7/ 68 (10.3)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	31/112 (27.7)	NE (NE, NE)	<0.001	10.68	(3.26, 34.96)
	Yes		15/ 57 (26.3)	NE (30.2, NE)	0.024	2.75	(1.11, 6.82)
	< 3	Placebo qd + Fulv	3/112 (2.7)	NE (NE, NE)			
	>= 3		7/ 59 (11.9)	NE (12.4, NE)			
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	30/121 (24.8)	NE (NE, NE)	<0.001	9.97	(3.04, 32.77)
	>= 3		16/ 48 (33.3)	NE (7.9, NE)	0.010	3.06	(1.25, 7.48)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	4/ 80 (5.0)	NE (NE, NE)			
	Exon 9		6/ 77 (7.8)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	28/ 92 (30.4)	NE (NE, NE)	<0.001	6.91	(2.41, 19.80)
	Exon 9		16/ 68 (23.5)	NE (NE, NE)	0.016	3.05	(1.18, 7.88)
	E542K	Placebo qd + Fulv	2/ 29 (6.9)	NE (NE, NE)			
	E545X		3/ 43 (7.0)	NE (NE, NE)			
	H1047X		4/ 80 (5.0)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 20 (25.0)	NE (7.4, NE)	0.152	3.24	(0.59, 17.76)
	E545X		10/ 45 (22.2)	NE (NE, NE)	0.0498	3.38	(0.93, 12.29)
	H1047X		28/ 92 (30.4)	NE (NE, NE)	<0.001	6.91	(2.41, 19.80)

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

PT: Stomatitis

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	4/ 38 (10.5)	NE (12.4, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/131 (4.6)	NE (NE, NE)	<0.001	5.57	(1.90, 16.35)
Prior Tamoxifen Use	Negative	Placebo qd + Fulv	22/ 46 (47.8)	NE (1.3, NE)	<0.001	5.57	(1.90, 16.35)
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	24/120 (20.0)	NE (NE, NE)	<0.001	4.45	(1.81, 10.92)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + Fulv	7/110 (6.4)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 61 (4.9)	NE (NE, NE)	<0.001	5.28	(2.32, 12.04)
Race Group 1	No	Placebo qd + Fulv	31/109 (28.4)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/ 60 (25.0)	NE (NE, NE)	0.005	5.03	(1.43, 17.68)
Region 1	No	Placebo qd + Fulv	10/156 (6.4)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	4.70	(2.36, 9.34)
Other White Asian	Asian	Placebo qd + Fulv	1/ 6 (16.7)	NE (0.5, NE)	0.221	1.3E8	(0.00, NE)
	Other White Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 40 (17.5)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Asian	Placebo qd + Fulv	1/ 20 (5.0)	NE (12.4, NE)			
	Other White Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/108 (1.9)	NE (NE, NE)	0.015	3.14	(1.19, 8.28)
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	14/ 34 (41.2)	30.2 (1.0, NE)			
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)	0.386	0.00	(0.00, NE)
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	32/117 (27.4)	NE (NE, NE)	<0.001	16.37	(3.92, 68.37)
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 38 (18.4)	NE (NE, NE)			
			3/ 86 (3.5)	NE (NE, NE)			

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

PT: Stomatitis

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	Latin America	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)			
	North America	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Asia	Alpelisib 13/ 32 (40.6)	30.2 (1.0, NE)	0.028	2.88	(1.08, 7.71)
	Europe	300mg qd + Fulv 21/ 86 (24.4)	NE (NE, NE)	<0.001	7.33	(2.18, 24.60)
	Latin America	3/ 14 (21.4)	NE (0.8, NE)	0.125	6.46E7	(0.00, NE)
	North America	4/ 19 (21.1)	NE (4.4, NE)	0.035	1.34E8	(0.00, NE)
	Other	5/ 18 (27.8)	NE (1.4, NE)	0.173	4.38E7	(0.00, NE)
Prior inhibitor	No prior use	Placebo qd + 9/160 (5.6)	NE (NE, NE)			
	Prior use	Fulv 1/ 11 (9.1)	NE (NE, NE)			
	No prior use	Alpelisib 44/160 (27.5)	NE (NE, NE)	<0.001	5.40	(2.63, 11.08)
	Prior use	300mg qd + Fulv 2/ 9 (22.2)	NE (1.4, NE)	0.608	1.88	(0.16, 21.59)
Lung and/or Liver metastases	Absent	Placebo qd + 3/ 86 (3.5)	NE (NE, NE)			
	Present	Fulv 7/ 85 (8.2)	NE (NE, NE)			
	Absent	Alpelisib 25/ 85 (29.4)	NE (NE, NE)	<0.001	9.29	(2.80, 30.79)
	Present	300mg qd + Fulv 21/ 84 (25.0)	NE (30.2, NE)	0.005	3.23	(1.37, 7.64)
Visceral disease	No	Placebo qd + 2/ 72 (2.8)	NE (NE, NE)			
	Yes	Fulv 8/ 99 (8.1)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 21/ 76 (27.6)	NE (NE, NE)	<0.001	10.94	(2.56, 46.72)
	Yes	300mg qd + Fulv 25/ 93 (26.9)	NE (30.2, NE)	0.001	3.50	(1.56, 7.85)

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

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/3 17AUG20:14:02

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Weight decreased

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	2/ 88 (2.3)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	23/ 95 (24.2)	NE (33.1, NE)	<0.001	10.54	(2.48, 44.92)
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	24/ 74 (32.4)	NE (8.3, NE)	<0.001	1.11E8	(0.00, NE)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	2/145 (1.4)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	42/149 (28.2)	NE (33.1, NE)	<0.001	22.32	(5.40, 92.26)
	>= 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 20 (25.0)	NE (4.7, NE)	0.010	1.14E8	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	2/136 (1.5)	NE (NE, NE)			
ECOG performance status	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Placebo qd + Fulv	37/127 (29.1)	NE (NE, NE)	<0.001	22.97	(5.52, 95.53)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/ 42 (23.8)	NE (31.3, NE)	0.005	6.45E7	(0.00, NE)
	0	Placebo qd + Fulv	0/113 (0.0)	NE (NE, NE)			
ECOG performance status	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 57 (3.5)	NE (21.4, NE)			
	0	Placebo qd + Fulv	26/112 (23.2)	NE (33.1, NE)	<0.001	3.17E7	(0.00, NE)
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	21/ 56 (37.5)	NE (4.5, NE)	<0.001	11.71	(2.73, 50.14)

PT: Weight decreased

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	2/ 70 (2.9)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	18/ 68 (26.5)	33.1 (31.3, NE)	<0.001	9.58	(2.22, 41.38)
	First Line Endocrine Sensitive	5/ 20 (25.0)	NE (8.3, NE)	0.021	8.84E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	5/ 24 (20.8)	NE (NE, NE)	0.019	9.35E7	(0.00, NE)
Endocrine status	Second Line (progression following metastatic treatment only)	18/ 41 (43.9)	8.3 (4.4, NE)	<0.001	1.19E8	(0.00, NE)
	Primary resistant	2/ 22 (9.1)	NE (5.0, NE)			
	Secondary resistant	0/127 (0.0)	NE (NE, NE)			

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

PT: Weight decreased

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)					
Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 23 (21.7)	NE (4.1, NE)	0.152	4.45	(0.49, 40.45)	
Secondary resistant		35/119 (29.4)	NE (31.3, NE)	<0.001	9.29E7	(0.00, NE)	
Sensitive		5/ 20 (25.0)	NE (8.3, NE)	0.021	8.84E7	(0.00, NE)	
Estr. & Porgest. receptor status	Both positive	Placebo qd + Fulv	2/131 (1.5)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	16.84	(4.02, 70.61)
	Positive Negative Adjuvant	Placebo qd + Fulv	29/118 (24.6)	NE (NE, NE)	<0.001	16.84	(4.02, 70.61)
Prior chemotherapy use	Neoadjuvant No Prior Use Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	17/ 46 (37.0)	33.1 (5.6, NE)	<0.001	7.52E7	(0.00, NE)
	Neoadjuvant No Prior Use Adjuvant	Placebo qd + Fulv	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant No Prior Use Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant No Prior Use Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 65 (3.1)	NE (NE, NE)	<0.001	9.43E7	(0.00, NE)
	Neoadjuvant No Prior Use Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	19/ 78 (24.4)	NE (31.3, NE)	<0.001	9.43E7	(0.00, NE)
Line of adv. anti-cancer treatment	Neoadjuvant No Prior Use First Line	Placebo qd + Fulv	7/ 24 (29.2)	NE (9.2, NE)	0.036	6.43E7	(0.00, NE)
	Neoadjuvant No Prior Use First Line	Placebo qd + Fulv	21/ 67 (31.3)	NE (7.4, NE)	<0.001	26.37	(3.52, 197.44)
	Neoadjuvant No Prior Use First Line	Placebo qd + Fulv	2/ 89 (2.2)	NE (NE, NE)			
	Second Line First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	23/ 88 (26.1)	NE (31.3, NE)	<0.001	12.20	(2.87, 51.81)
Presence of liver metastases	Second Line No	Placebo qd + Fulv	23/ 79 (29.1)	NE (NE, NE)	<0.001	9.24E7	(0.00, NE)
	Second Line No	Placebo qd + Fulv	2/118 (1.7)	NE (NE, NE)			
	Second Line Yes	Placebo qd + Fulv	0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)			

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

PT: Weight decreased

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time	Log-rank	Cox model
					CI)	test [a]	[a]
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	34/120 (28.3)	NE (33.1, NE)	<0.001	18.01	(4.32, 75.00)
	Yes		13/ 49 (26.5)	NE (8.3, NE)	<0.001	8.84E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	0/103 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		2/ 68 (2.9)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	28/112 (25.0)	NE (33.1, NE)	<0.001	2.74E7	(0.00, NE)
	Yes		19/ 57 (33.3)	NE (8.3, NE)	<0.001	13.13	(3.06, 56.42)
	< 3	Placebo qd + Fulv	2/112 (1.8)	NE (NE, NE)			
	>= 3		0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	31/121 (25.6)	NE (33.1, NE)	<0.001	15.71	(3.76, 65.67)
	>= 3		16/ 48 (33.3)	8.3 (7.4, NE)	<0.001	1.14E8	(0.00, NE)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	1/ 80 (1.3)	NE (NE, NE)			
	Exon 9		0/ 77 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	25/ 92 (27.2)	NE (31.3, NE)	<0.001	22.62	(3.06, 167.05)
	Exon 9		19/ 68 (27.9)	NE (11.1, NE)	<0.001	1.08E8	(0.00, NE)
	E542K	Placebo qd + Fulv	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E545X		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)			
	H1047X		1/ 80 (1.3)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 20 (20.0)	33.1 (11.1, NE)	0.055	1.13E8	(0.00, NE)
	E545X		15/ 45 (33.3)	NE (8.3, NE)	<0.001	9.89E7	(0.00, NE)
	H1047X		25/ 92 (27.2)	NE (31.3, NE)	<0.001	22.62	(3.06, 167.05)

PT: Weight decreased

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/131 (1.5)	NE (NE, NE)	<0.001	7.52E7	(0.00, NE)
Prior Tamoxifen Use	Negative	Placebo qd + Fulv	17/ 46 (37.0)	33.1 (5.6, NE)	<0.001	17.17	(4.10, 71.85)
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	30/120 (25.0)	NE (NE, NE)	<0.001	17.89	(4.27, 74.88)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + Fulv	2/110 (1.8)	NE (NE, NE)	<0.001	9.02E7	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 61 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	25.53	(6.19, 105.39)
Race Group 1	No	Placebo qd + Fulv	32/109 (29.4)	NE (31.3, NE)	<0.001	215E12	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/ 60 (25.0)	NE (33.1, NE)	0.005	11.94	(1.38, 103.15)
Region 1	Asian	Placebo qd + Fulv	0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	28.05	(3.83, 205.68)
	Other White Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	<0.001	1.05E8	(0.00, NE)
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	1/108 (0.9)	NE (NE, NE)	0.006	11.94	(1.38, 103.15)
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 34 (26.5)	NE (5.6, NE)	<0.001	28.05	(3.83, 205.68)
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	6/ 17 (35.3)	NE (1.0, NE)	<0.001	28.05	(3.83, 205.68)
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	31/117 (26.5)	NE (31.3, NE)	<0.001	28.05	(3.83, 205.68)
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE)			

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

PT: Weight decreased

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	Latin America	1/ 17 (5.9)	NE (21.4, NE)			
	North America	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Asia	9/ 32 (28.1)	NE (5.6, NE)	<0.001	1.09E8	(0.00, NE)
	Europe	21/ 86 (24.4)	NE (31.3, NE)	<0.001	19.86	(2.67, 147.83)
	Latin America	2/ 14 (14.3)	NE (NE, NE)	0.349	3.08	(0.26, 36.22)
	North America	7/ 19 (36.8)	NE (4.7, NE)	0.005	9.41E7	(0.00, NE)
	Other	8/ 18 (44.4)	NE (1.8, NE)	0.070	4.98E7	(0.00, NE)
Prior inhibitor	No prior use	2/160 (1.3)	NE (NE, NE)			
	Prior use	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	43/160 (26.9)	NE (33.1, NE)	<0.001	23.49	(5.69, 96.99)
	Prior use	4/ 9 (44.4)	NE (0.3, NE)	0.021	1.12E8	(0.00, NE)
Lung and/or Liver metastases	Absent	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Present	2/ 85 (2.4)	NE (NE, NE)			
	Absent	24/ 85 (28.2)	NE (31.3, NE)	<0.001	3.19E7	(0.00, NE)
	Present	23/ 84 (27.4)	NE (11.1, NE)	<0.001	13.24	(3.12, 56.18)
Visceral disease	No	0/ 72 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes	2/ 99 (2.0)	NE (NE, NE)			
	No	20/ 76 (26.3)	NE (33.1, NE)	<0.001	3.05E7	(0.00, NE)
	Yes	27/ 93 (29.0)	NE (11.1, NE)	<0.001	15.35	(3.64, 64.72)

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

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/3 17AUG20:14:02

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Lymphoedema

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	1/ 88 (1.1)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 83 (1.2)	NE (NE, NE)	0.226	3.57	(0.40, 32.07)
Age Group 2	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	4/ 95 (4.2)	NE (NE, NE)	0.054	6.19	(0.75, 51.08)
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 74 (9.5)	NE (NE, NE)	0.087	3.56	(0.76, 16.72)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	2/145 (1.4)	NE (NE, NE)	0.134	9.11E7	(0.00, NE)
	>= 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)	0.032	4.61	(1.00, 21.22)
Bone lesions only	No	Placebo qd + Fulv	2/136 (1.5)	NE (NE, NE)	0.367	6.66E7	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)	0.032	4.61	(1.00, 21.22)
ECOG performance status	No	Placebo qd + Fulv	10/127 (7.9)	NE (NE, NE)	0.367	6.66E7	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 42 (2.4)	NE (NE, NE)	0.033	7.06	(0.87, 57.06)
	0	Placebo qd + Fulv	1/113 (0.9)	NE (NE, NE)	0.320	3.01	(0.31, 29.53)
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 57 (1.8)	NE (NE, NE)	0.033	7.06	(0.87, 57.06)
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/112 (7.1)	NE (NE, NE)	0.033	7.06	(0.87, 57.06)
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 56 (5.4)	NE (NE, NE)	0.320	3.01	(0.31, 29.53)

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

PT: Lymphoedema

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	0/ 70 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	1/ 45 (2.2)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	7/ 68 (10.3)	NE (NE, NE)	0.012	3.13E7	(0.00, NE)
	First Line Endocrine Sensitive	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)	0.371	0.00	(0.00, NE)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)	0.371	6.56E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	2/ 41 (4.9)	NE (NE, NE)	0.317	3.30	(0.28, 38.60)
Endocrine status	Primary resistant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant	1/127 (0.8)	NE (NE, NE)			

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

PT: Lymphoedema

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
	Sensitive	1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)				
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 23 (13.0)	NE (NE, NE)	0.127	7.06E7	(0.00, NE)
	Secondary resistant		8/119 (6.7)	NE (NE, NE)	0.021	8.22	(1.00, 67.69)
	Sensitive		0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)	0.371	0.00	(0.00, NE)
Estr. & Porgest. receptor status	Both positive	Placebo qd + Fulv	1/131 (0.8)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative		1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)			
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/118 (6.8)	NE (NE, NE)	0.033	7.06	(0.87, 57.18)
	Positive Negative		3/ 46 (6.5)	NE (NE, NE)	0.286	3.28	(0.33, 32.81)
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	1/ 83 (1.2)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant		0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use		1/ 65 (1.5)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 78 (7.7)	NE (NE, NE)	0.124	4.62	(0.54, 39.21)
	Neoadjuvant		1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)	0.343	7.27E7	(0.00, NE)
	No Prior Use		4/ 67 (6.0)	NE (NE, NE)	0.198	3.83	(0.43, 34.54)
Line of adv. anti-cancer treatment	First Line	Placebo qd + Fulv	1/ 89 (1.1)	NE (NE, NE)			
	Second Line		1/ 81 (1.2)	NE (NE, NE)			
	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 88 (8.0)	NE (NE, NE)	0.062	5.92	(0.72, 49.00)
	Second Line		4/ 79 (5.1)	NE (NE, NE)	0.158	4.27	(0.48, 38.40)
Presence of liver metastases	No	Placebo qd + Fulv	0/118 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		2/ 53 (3.8)	NE (NE, NE)			

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

PT: Lymphoedema

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/120 (5.0)	NE (NE, NE)		0.019	2.74E7	(0.00, NE)
	Yes		5/ 49 (10.2)	NE (30.3, NE)		0.439	1.93	(0.35, 10.59)
	No	Placebo qd + Fulv	0/103 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Yes		2/ 68 (2.9)	NE (NE, NE)				
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/112 (7.1)	NE (NE, NE)		0.010	2.51E7	(0.00, NE)
	Yes		3/ 57 (5.3)	NE (NE, NE)		0.456	2.01	(0.31, 12.90)
	< 3	Placebo qd + Fulv	0/112 (0.0)	NE (NE, NE)				
	>= 3		2/ 59 (3.4)	NE (NE, NE)				
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/121 (5.0)	NE (NE, NE)		0.040	2.53E7	(0.00, NE)
	>= 3		5/ 48 (10.4)	NE (NE, NE)		0.142	3.29	(0.62, 17.53)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	2/ 80 (2.5)	NE (NE, NE)				
	Exon 9		0/ 77 (0.0)	NE (NE, NE)				
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 92 (6.5)	NE (NE, NE)		0.281	2.43	(0.46, 12.78)
	Exon 9		4/ 68 (5.9)	NE (NE, NE)		0.037	8.79E7	(0.00, NE)
	E542K	Placebo qd + Fulv	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)				
	E545X		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)				
	H1047X		2/ 80 (2.5)	NE (NE, NE)				
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)				
	E545X		3/ 45 (6.7)	NE (NE, NE)		0.101	7.27E7	(0.00, NE)
	H1047X		6/ 92 (6.5)	NE (NE, NE)		0.281	2.43	(0.46, 12.78)

PT: Lymphoedema

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/131 (0.8)	NE (NE, NE)	0.286	3.28	(0.33, 32.81)
Negative	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 46 (6.5)	NE (NE, NE)				
Prior Tamoxifen Use	Positive	Placebo qd + Fulv	8/120 (6.7)	NE (NE, NE)	0.036	6.92	(0.85, 56.07)
	No	Placebo qd + Fulv	2/110 (1.8)	NE (NE, NE)			
PTEN loss of expression	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 61 (0.0)	NE (NE, NE)	0.045	4.44	(0.91, 21.61)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/109 (7.3)	NE (NE, NE)			
Race Group 1	Yes	Placebo qd + Fulv	3/ 60 (5.0)	NE (NE, NE)	0.126	6.84E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	2/156 (1.3)	NE (NE, NE)			
Other White Asian	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)	0.029	4.63	(1.02, 21.07)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	11/163 (6.7)	NE (NE, NE)			
Region 1	Yes	Placebo qd + Fulv	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	0.881	1.24	(0.08, 19.84)
	Asian	Placebo qd + Fulv	2/ 40 (5.0)	NE (NE, NE)			
Other White Asia	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)	0.248	1.11E8	(0.00, NE)
	White	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/108 (0.0)	NE (NE, NE)			
Europe	Yes	Placebo qd + Fulv	1/ 34 (2.9)	NE (NE, NE)	0.010	2.38E7	(0.00, NE)
	White	Placebo qd + Fulv	1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)			
Region 1	Yes	Placebo qd + Fulv	9/117 (7.7)	NE (NE, NE)	0.010	2.38E7	(0.00, NE)
	Asia	Placebo qd + Fulv	2/ 38 (5.3)	NE (NE, NE)			
Europe	Yes	Placebo qd + Fulv	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Europe	Placebo qd + Fulv	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			

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

PT: Lymphoedema

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	Latin America	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)			
	North America	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Asia	Alpelisib 1/ 32 (3.1)	NE (NE, NE)	0.911	1.17	(0.07, 18.91)
		300mg qd + Fulv				
	Europe	7/ 86 (8.1)	NE (NE, NE)	0.025	2.35E7	(0.00, NE)
	Latin America	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)			
	North America	1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)	0.361	6.79E7	(0.00, NE)
	Other	2/ 18 (11.1)	NE (NE, NE)	0.426	4.14E7	(0.00, NE)
Prior inhibitor	CDK4/6 No prior use	Placebo qd + 1/160 (0.6)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	Prior use	1/ 11 (9.1)	NE (NE, NE)			
	No prior use	Alpelisib 11/160 (6.9)	NE (NE, NE)	0.009	9.45	(1.21, 73.58)
		300mg qd + Fulv				
	Prior use	0/ 9 (0.0)	NE (NE, NE)	0.371	0.00	(0.00, NE)
Lung and/or Liver metastases	Absent	Placebo qd + 0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	Present	2/ 85 (2.4)	NE (NE, NE)			
	Absent	Alpelisib 5/ 85 (5.9)	NE (NE, NE)	0.031	2.78E7	(0.00, NE)
		300mg qd + Fulv				
	Present	6/ 84 (7.1)	NE (NE, NE)	0.248	2.52	(0.50, 12.76)
Visceral disease	No	Placebo qd + 0/ 72 (0.0)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	Yes	2/ 99 (2.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 5/ 76 (6.6)	NE (NE, NE)	0.035	2.65E7	(0.00, NE)
		300mg qd + Fulv				
	Yes	6/ 93 (6.5)	NE (NE, NE)	0.227	2.64	(0.52, 13.44)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/3 17AUG20:14:02

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Hyperglycaemia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	9/ 88 (10.2)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 83 (7.2)	NE (NE, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	67/ 95 (70.5)	1.1 (0.5, 2.8)	<0.001	10.85	(5.39, 21.86)
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	46/ 74 (62.2)	1.1 (0.4, 5.6)	<0.001	15.51	(6.14, 39.21)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	14/145 (9.7)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 26 (3.8)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	99/149 (66.4)	1.3 (0.5, 2.8)	<0.001	10.46	(5.96, 18.36)
	>= 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/ 20 (70.0)	0.4 (0.3, 6.5)	<0.001	29.17	(3.76, 226.55)
	No	Placebo qd + Fulv	13/136 (9.6)	NE (NE, NE)			
ECOG performance status	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 35 (5.7)	NE (NE, NE)			
	No	Placebo qd + Fulv	86/127 (67.7)	0.9 (0.5, 1.4)	<0.001	11.31	(6.29, 20.33)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	27/ 42 (64.3)	2.8 (1.0, 6.5)	<0.001	17.45	(4.12, 73.89)
	0	Placebo qd + Fulv	9/113 (8.0)	NE (NE, NE)			
ECOG performance status	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 57 (10.5)	NE (NE, NE)			
	0	Placebo qd + Fulv	74/112 (66.1)	1.4 (0.6, 4.2)	<0.001	12.65	(6.31, 25.37)
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	38/ 56 (67.9)	0.5 (0.3, 1.4)	<0.001	10.84	(4.51, 26.04)

PT: Hyperglycaemia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	6/ 70 (8.6)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	2/ 23 (8.7)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	5/ 45 (11.1)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	46/ 68 (67.6)	1.4 (1.0, 4.6)	<0.001	12.09	(5.13, 28.49)
	First Line Endocrine Sensitive	14/ 20 (70.0)	1.1 (0.3, 2.8)	<0.001	1.32E8	(0.00, NE)
Endocrine status	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	16/ 24 (66.7)	0.9 (0.3, 29.6)	<0.001	9.99	(2.27, 43.89)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	31/ 41 (75.6)	0.5 (0.3, 2.7)	<0.001	15.47	(5.34, 44.82)
	Primary resistant	3/ 22 (13.6)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant	12/127 (9.4)	NE (NE, NE)			

PT: Hyperglycaemia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
Primary resistant	13/ 23 (56.5)	1.0 (0.3, NE)		0.004	5.22	(1.46, 18.66)
Secondary resistant	81/119 (68.1)	1.3 (0.5, 2.8)		<0.001	11.71	(6.35, 21.58)
Sensitive	14/ 20 (70.0)	1.1 (0.3, 2.8)		<0.001	1.32E8	(0.00, NE)
Estr. & Porgest. receptor status	12/131 (9.2)	NE (NE, NE)				
Both positive	3/ 38 (7.9)	NE (NE, NE)				
Positive Negative	75/118 (63.6)	1.0 (0.5, 2.8)		<0.001	10.49	(5.68, 19.35)
Both positive	35/ 46 (76.1)	1.2 (0.5, 3.7)		<0.001	16.67	(5.06, 54.87)
Prior chemotherapy use	8/ 83 (9.6)	NE (NE, NE)				
Adjuvant	4/ 22 (18.2)	NE (NE, NE)				
No Prior Use	3/ 65 (4.6)	NE (NE, NE)				
Adjuvant	53/ 78 (67.9)	1.1 (0.5, 3.6)		<0.001	12.32	(5.58, 27.18)
Neoadjuvant	15/ 24 (62.5)	1.6 (0.3, 27.6)		0.007	4.01	(1.33, 12.16)
No Prior Use	45/ 67 (67.2)	0.6 (0.5, 2.8)		<0.001	24.46	(7.55, 79.26)
Line of adv. anti-cancer treatment	6/ 89 (6.7)	NE (NE, NE)				
First Line	9/ 81 (11.1)	NE (NE, NE)				
Second Line	60/ 88 (68.2)	1.4 (0.9, 3.7)		<0.001	15.82	(6.80, 36.77)
First Line	53/ 79 (67.1)	0.5 (0.5, 2.8)		<0.001	9.70	(4.75, 19.80)
Second Line	13/118 (11.0)	NE (NE, NE)				
Presence of liver metastases	13/118 (11.0)	NE (NE, NE)				
No	2/ 53 (3.8)	NE (NE, NE)				
Yes						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT: Hyperglycaemia

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time	Log-rank	Cox model
					CI)	test [a]	[a]
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	80/120 (66.7)	1.3 (0.5, 3.6)	<0.001	9.66	(5.36, 17.43)
	Yes		33/ 49 (67.3)	0.9 (0.5, 2.7)	<0.001	27.63	(6.60, 115.66)
	No	Placebo qd + Fulv	9/103 (8.7)	NE (NE, NE)			
	Yes		6/ 68 (8.8)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	75/112 (67.0)	1.4 (0.9, 4.2)	<0.001	11.84	(5.91, 23.70)
	Yes		38/ 57 (66.7)	0.5 (0.4, 1.1)	<0.001	14.05	(5.52, 35.76)
	< 3	Placebo qd + Fulv	11/112 (9.8)	NE (NE, NE)			
	>= 3		4/ 59 (6.8)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	85/121 (70.2)	1.1 (0.5, 2.8)	<0.001	12.09	(6.42, 22.76)
	>= 3		28/ 48 (58.3)	1.0 (0.5, NE)	<0.001	15.47	(4.70, 50.99)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	7/ 80 (8.8)	NE (NE, NE)			
	Exon 9		7/ 77 (9.1)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	63/ 92 (68.5)	1.0 (0.5, 2.8)	<0.001	12.52	(5.70, 27.50)
	Exon 9		45/ 68 (66.2)	1.3 (0.5, 4.6)	<0.001	12.27	(5.48, 27.49)
	E542K	Placebo qd + Fulv	4/ 29 (13.8)	NE (NE, NE)			
	E545X		3/ 43 (7.0)	NE (NE, NE)			
	H1047X		7/ 80 (8.8)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/ 20 (50.0)	5.5 (0.5, 27.6)	0.005	4.61	(1.43, 14.92)
	E545X		32/ 45 (71.1)	0.9 (0.5, 2.8)	<0.001	25.12	(5.96, 105.93)
	H1047X		63/ 92 (68.5)	1.0 (0.5, 2.8)	<0.001	12.52	(5.70, 27.50)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT: Hyperglycaemia

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	3/ 38 (7.9)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/131 (9.2)	NE (NE, NE)	<0.001	16.67	(5.06, 54.87)
Prior Tamoxifen Use	Negative	Placebo qd + Fulv	35/ 46 (76.1)	1.2 (0.5, 3.7)	<0.001	10.67	(5.79, 19.68)
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	77/120 (64.2)	1.0 (0.5, 2.8)	<0.001	15.83	(7.87, 31.84)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + Fulv	9/110 (8.2)	NE (NE, NE)	<0.001	7.16	(2.99, 17.11)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 61 (9.8)	NE (NE, NE)	<0.001	10.56	(6.13, 18.18)
Race Group 1	No	Placebo qd + Fulv	79/109 (72.5)	0.9 (0.5, 1.6)	<0.001	1.39E9	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	34/ 60 (56.7)	5.5 (0.6, 29.6)	<0.001	15.72	(4.70, 52.57)
Prior inhibitor	No	Placebo qd + Fulv	15/156 (9.6)	NE (NE, NE)	<0.001	22.13	(2.85, 172.13)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	11.44	(5.71, 22.91)
CDK4/6 No prior use	Asian	Placebo qd + Fulv	6/ 6 (100)	0.5 (0.3, 5.5)	<0.001		
	Other White Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 40 (7.5)	NE (NE, NE)	<0.001		
CDK4/6 Prior use	Asian	Placebo qd + Fulv	2/ 20 (10.0)	NE (8.3, NE)	<0.001		
	Other White Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/108 (8.3)	NE (NE, NE)	<0.001		
CDK4/6 No prior use	Asian	Placebo qd + Fulv	25/ 34 (73.5)	0.5 (0.3, 2.8)	<0.001		
	Other White Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/ 17 (76.5)	0.3 (0.3, 1.0)	<0.001		
CDK4/6 Prior use	Asian	Placebo qd + Fulv	75/117 (64.1)	1.4 (1.0, 4.2)	<0.001		
	Other White Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/160 (8.8)	NE (NE, NE)	<0.001		
CDK4/6 No prior use		Placebo qd + Fulv	1/ 11 (9.1)	NE (NE, NE)			

PT: Hyperglycaemia

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time	Log-rank	Hazard	Cox model
					CI)	test [a]	ratio [c]	[a]
					p-value		95% CI [d]	
Lung and/or Liver metastases	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	108/160 (67.5)	1.1 (0.5, 2.8)	<0.001	12.29	(7.02, 21.50)	
	Prior use		5/ 9 (55.6)	0.5 (0.3, NE)	0.025	7.93	(0.92, 68.70)	
	Absent	Placebo qd + Fulv	10/ 86 (11.6)	NE (NE, NE)				
	Present	Alpelisib 300mg qd + Fulv	58/ 85 (68.2)	2.7 (0.5, 4.6)	<0.001	9.17	(4.67, 18.02)	
Visceral disease	Absent		5/ 85 (5.9)	NE (NE, NE)				
	Present	Placebo qd + Fulv	55/ 84 (65.5)	0.8 (0.5, 1.3)	<0.001	17.64	(7.04, 44.23)	
	No		9/ 72 (12.5)	NE (NE, NE)				
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 99 (6.1)	NE (NE, NE)	<0.001	8.40	(4.11, 17.15)	
	No		51/ 76 (67.1)	2.8 (0.5, 5.6)	<0.001	8.40	(4.11, 17.15)	
	Yes		62/ 93 (66.7)	0.9 (0.5, 1.4)	<0.001	17.51	(7.53, 40.70)	

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/3 17AUG20:14:02

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Hypokalaemia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	1/ 88 (1.1)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 83 (3.6)	NE (NE, NE)	0.094	5.11	(0.61, 42.64)
Age Group 2	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	6/ 95 (6.3)	NE (NE, NE)	0.004	5.26	(1.51, 18.33)
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/ 74 (18.9)	NE (25.8, NE)	0.026	3.28	(1.08, 9.93)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	4/145 (2.8)	NE (NE, NE)	0.006	1.35E8	(0.00, NE)
	>= 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)	0.007	4.05	(1.35, 12.13)
Bone lesions only	No	Placebo qd + Fulv	4/136 (2.9)	NE (NE, NE)	0.059	7.2E7	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	14.90	(1.97, 112.78)
ECOG performance status	No	Placebo qd + Fulv	16/127 (12.6)	NE (NE, NE)	0.669	1.48	(0.25, 8.86)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 42 (9.5)	NE (NE, NE)			
	0	Placebo qd + Fulv	1/113 (0.9)	NE (NE, NE)			
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 57 (3.5)	NE (NE, NE)			
	0	Placebo qd + Fulv	15/112 (13.4)	NE (NE, NE)			
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 56 (7.1)	NE (NE, NE)			

PT: Hypokalaemia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	2/ 70 (2.9)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	1/ 23 (4.3)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	9/ 68 (13.2)	NE (25.8, NE)	0.043	4.34	(0.93, 20.35)
	First Line Endocrine Sensitive	3/ 20 (15.0)	NE (NE, NE)	0.075	8.6E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	3/ 24 (12.5)	NE (NE, NE)	0.528	2.06	(0.21, 20.27)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	5/ 41 (12.2)	NE (NE, NE)	0.014	9.82E7	(0.00, NE)
Endocrine status	Primary resistant	1/ 22 (4.5)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant	3/127 (2.4)	NE (NE, NE)			

PT: Hypokalaemia

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 23 (4.3)	NE (NE, NE)	0.964	1.07	(0.07, 17.19)
	Secondary resistant		16/119 (13.4)	NE (NE, NE)	0.002	5.51	(1.60, 18.93)
	Sensitive		3/ 20 (15.0)	NE (NE, NE)	0.075	8.6E7	(0.00, NE)
Estr. & Porgest. receptor status	Both positive	Placebo qd + Fulv	3/131 (2.3)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative		1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)			
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/118 (11.0)	NE (NE, NE)	0.010	4.55	(1.29, 16.03)
	Positive Negative		7/ 46 (15.2)	NE (NE, NE)	0.079	5.45	(0.65, 45.58)
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	2/ 83 (2.4)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant		2/ 22 (9.1)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use		0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	11/ 78 (14.1)	NE (NE, NE)	0.023	4.92	(1.08, 22.52)
	Neoadjuvant		1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)	0.531	0.47	(0.04, 5.22)
	No Prior Use		8/ 67 (11.9)	NE (NE, NE)	0.001	1.11E8	(0.00, NE)
Line of adv. anti- cancer treatment	First Line	Placebo qd + Fulv	2/ 89 (2.2)	NE (NE, NE)			
	Second Line		2/ 81 (2.5)	NE (NE, NE)			
	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/ 88 (13.6)	NE (NE, NE)	0.009	5.79	(1.29, 25.97)
	Second Line		8/ 79 (10.1)	NE (NE, NE)	0.068	3.84	(0.81, 18.15)
Presence of liver metastases	No	Placebo qd + Fulv	3/118 (2.5)	NE (NE, NE)			
	Yes		1/ 53 (1.9)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT: Hypokalaemia

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time	Log-rank	Cox model
					CI)	test [a]	[a]
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/120 (11.7)	NE (NE, NE)	0.011	4.40	(1.26, 15.35)
	Yes		6/ 49 (12.2)	NE (25.8, NE)	0.094	5.13	(0.61, 43.02)
	No	Placebo qd + Fulv	3/103 (2.9)	NE (NE, NE)			
	Yes		1/ 68 (1.5)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/112 (12.5)	NE (NE, NE)	0.021	3.93	(1.12, 13.74)
	Yes		6/ 57 (10.5)	NE (NE, NE)	0.033	7.14	(0.86, 59.30)
	< 3	Placebo qd + Fulv	2/112 (1.8)	NE (NE, NE)			
	>= 3		2/ 59 (3.4)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/121 (12.4)	NE (NE, NE)	0.004	6.71	(1.53, 29.41)
	>= 3		5/ 48 (10.4)	NE (NE, NE)	0.211	2.74	(0.53, 14.19)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	2/ 80 (2.5)	NE (NE, NE)			
	Exon 9		2/ 77 (2.6)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/ 92 (10.9)	NE (NE, NE)	0.048	4.12	(0.90, 18.82)
	Exon 9		9/ 68 (13.2)	NE (NE, NE)	0.035	4.56	(0.97, 21.51)
	E542K	Placebo qd + Fulv	1/ 29 (3.4)	NE (NE, NE)			
	E545X		1/ 43 (2.3)	NE (NE, NE)			
	H1047X		2/ 80 (2.5)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 20 (10.0)	NE (9.3, NE)	0.843	1.32	(0.08, 21.17)
	E545X		7/ 45 (15.6)	NE (NE, NE)	0.039	6.74	(0.83, 54.79)
	H1047X		10/ 92 (10.9)	NE (NE, NE)	0.048	4.12	(0.90, 18.82)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT: Hypokalaemia

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/131 (2.3)	NE (NE, NE)	0.079	5.45	(0.65, 45.58)
	Negative	Placebo qd + Fulv	7/ 46 (15.2)	NE (NE, NE)			
Prior Tamoxifen Use	Positive	Placebo qd + Fulv	13/120 (10.8)	NE (NE, NE)	0.011	4.46	(1.26, 15.71)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/110 (1.8)	NE (NE, NE)			
PTEN loss of expression	Yes	Placebo qd + Fulv	2/ 61 (3.3)	NE (NE, NE)	<0.001	9.07	(2.08, 39.53)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/109 (14.7)	NE (25.8, NE)			
Race Group 1	Yes	Placebo qd + Fulv	4/ 60 (6.7)	NE (NE, NE)	0.493	1.80	(0.33, 9.94)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/156 (2.6)	NE (NE, NE)			
Region 1	Yes	Placebo qd + Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)	0.002	4.58	(1.56, 13.41)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	20/163 (12.3)	NE (NE, NE)			
Race Group 1	Asian	Placebo qd + Fulv	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	0.018	1.2E8	(0.00, NE)
	Other White Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)	0.930	1.10	(0.14, 8.33)
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/108 (1.9)	NE (NE, NE)			
Region 1	Asia	Placebo qd + Fulv	4/ 34 (11.8)	NE (NE, NE)	0.015	5.25	(1.18, 23.35)
	Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 17 (11.8)	NE (NE, NE)			
			14/117 (12.0)	NE (NE, NE)			
			0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
			3/ 86 (3.5)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT: Hypokalaemia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	Latin America	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)			
	North America	1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)			
	Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Asia	4/ 32 (12.5)	NE (NE, NE)	0.018	1.2E8	(0.00, NE)
	Europe	8/ 86 (9.3)	NE (NE, NE)	0.140	2.63	(0.69, 9.99)
	Latin America	1/ 14 (7.1)	NE (9.3, NE)	0.197	1.52E8	(0.00, NE)
	North America	7/ 19 (36.8)	8.3 (5.6, NE)	0.028	7.70	(0.91, 64.91)
	Other	0/ 18 (0.0)	NE (NE, NE)			
Prior inhibitor	CDK4/6 No prior use	4/160 (2.5)	NE (NE, NE)			
	Prior use	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	19/160 (11.9)	NE (NE, NE)	0.002	4.66	(1.58, 13.71)
	Prior use	1/ 9 (11.1)	NE (7.1, NE)	0.480	1.28E8	(0.00, NE)
Lung and/or Liver metastases	Absent	3/ 86 (3.5)	NE (NE, NE)			
	Present	1/ 85 (1.2)	NE (NE, NE)			
	Absent	9/ 85 (10.6)	NE (NE, NE)	0.109	2.79	(0.75, 10.34)
	Present	11/ 84 (13.1)	NE (NE, NE)	0.004	10.88	(1.40, 84.42)
Visceral disease	No	3/ 72 (4.2)	NE (NE, NE)			
	Yes	1/ 99 (1.0)	NE (NE, NE)			
	No	9/ 76 (11.8)	NE (NE, NE)	0.133	2.63	(0.71, 9.73)
	Yes	11/ 93 (11.8)	NE (NE, NE)	0.004	10.88	(1.40, 84.42)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/3 17AUG20:14:02

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Dysgeusia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	3/ 88 (3.4)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 83 (1.2)	NE (NE, NE)	0.017	4.13	(1.17, 14.52)
Age Group 2	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	13/ 95 (13.7)	NE (NE, NE)	0.001	12.98	(1.67, 100.70)
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	11/ 74 (14.9)	NE (NE, NE)	<0.001	5.78	(2.00, 16.71)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	4/145 (2.8)	NE (NE, NE)	0.138	2.5E8	(0.00, NE)
	>= 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	5.78	(2.00, 16.71)
Bone lesions only	No	Placebo qd + Fulv	4/136 (2.9)	NE (NE, NE)	0.063	2.59E7	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	5.34	(1.82, 15.62)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	20/127 (15.7)	NE (NE, NE)	0.003	5.27	(1.53, 18.07)
ECOG performance status	0	Placebo qd + Fulv	4/ 42 (9.5)	NE (NE, NE)	0.014	8.76	(1.09, 70.29)
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/113 (2.7)	NE (NE, NE)	0.003	5.27	(1.53, 18.07)
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 57 (1.8)	NE (NE, NE)	0.014	8.76	(1.09, 70.29)
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/112 (14.3)	NE (NE, NE)	0.014	8.76	(1.09, 70.29)
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 56 (14.3)	NE (NE, NE)	0.014	8.76	(1.09, 70.29)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT: Dysgeusia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	3/ 70 (4.3)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	1/ 23 (4.3)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	13/ 68 (19.1)	NE (NE, NE)	0.009	4.62	(1.31, 16.25)
	First Line Endocrine Sensitive	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)	0.140	8.77E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	3/ 24 (12.5)	NE (NE, NE)	0.326	2.95	(0.31, 28.53)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	5/ 41 (12.2)	NE (NE, NE)	0.014	9.9E7	(0.00, NE)
Endocrine status	Primary resistant	2/ 22 (9.1)	NE (5.0, NE)			
	Secondary resistant	2/127 (1.6)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT: Dysgeusia

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Primary resistant	3/ 23 (13.0)	NE (12.1, NE)		0.877	0.86	(0.14, 5.49)
	Secondary resistant	19/119 (16.0)	NE (NE, NE)		<0.001	10.85	(2.53, 46.61)
	Sensitive	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)		0.140	8.77E7	(0.00, NE)
Estr. & Porgest. receptor status	Both positive	4/131 (3.1)	NE (NE, NE)				
	Positive Negative	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Both positive	18/118 (15.3)	NE (NE, NE)		0.001	5.03	(1.70, 14.86)
	Positive Negative	6/ 46 (13.0)	NE (NE, NE)		0.022	7.12E7	(0.00, NE)
Prior chemotherapy use	Adjuvant	2/ 83 (2.4)	NE (NE, NE)				
	Neoadjuvant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)				
	No Prior Use	2/ 65 (3.1)	NE (NE, NE)				
	Adjuvant	14/ 78 (17.9)	NE (NE, NE)		0.002	7.60	(1.73, 33.45)
	Neoadjuvant	3/ 24 (12.5)	NE (NE, NE)		0.116	6.83E7	(0.00, NE)
	No Prior Use	7/ 67 (10.4)	NE (NE, NE)		0.064	3.98	(0.82, 19.21)
Line of adv. anti-cancer treatment	First Line	3/ 89 (3.4)	NE (NE, NE)				
	Second Line	1/ 81 (1.2)	NE (NE, NE)				
	First Line	15/ 88 (17.0)	NE (NE, NE)		0.004	5.14	(1.49, 17.78)
	Second Line	8/ 79 (10.1)	NE (NE, NE)		0.016	8.37	(1.05, 67.00)
Presence of liver metastases	No	3/118 (2.5)	NE (NE, NE)				
	Yes	1/ 53 (1.9)	NE (NE, NE)				

PT: Dysgeusia

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]
						p-value	Hazard ratio [c]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	18/120 (15.0)	NE (NE, NE)		0.001	6.04 (1.78, 20.52)
	Yes		6/ 49 (12.2)	NE (NE, NE)		0.055	6.17 (0.74, 51.37)
	No	Placebo qd + Fulv	3/103 (2.9)	NE (NE, NE)			
	Yes		1/ 68 (1.5)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/112 (13.4)	NE (NE, NE)		0.007	4.75 (1.37, 16.41)
	Yes		9/ 57 (15.8)	NE (NE, NE)		0.005	10.71 (1.36, 84.54)
	< 3	Placebo qd + Fulv	4/112 (3.6)	NE (NE, NE)			
	>= 3		0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	17/121 (14.0)	NE (NE, NE)		0.006	4.07 (1.37, 12.10)
	>= 3		7/ 48 (14.6)	NE (NE, NE)		0.004	9.95E7 (0.00, NE)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	2/ 80 (2.5)	NE (NE, NE)			
	Exon 9		2/ 77 (2.6)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/ 92 (14.1)	NE (NE, NE)		0.011	5.59 (1.26, 24.77)
	Exon 9		9/ 68 (13.2)	NE (NE, NE)		0.016	5.35 (1.16, 24.79)
	E542K	Placebo qd + Fulv	2/ 29 (6.9)	NE (NE, NE)			
	E545X		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)			
	H1047X		2/ 80 (2.5)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)		0.714	1.44 (0.20, 10.40)
	E545X		7/ 45 (15.6)	NE (NE, NE)		0.008	8.2E7 (0.00, NE)
	H1047X		13/ 92 (14.1)	NE (NE, NE)		0.011	5.59 (1.26, 24.77)

PT: Dysgeusia

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/131 (3.1)	NE (NE, NE)	0.022	7.12E7	(0.00, NE)
Negative	Placebo qd + Fulv	6/ 46 (13.0)	NE (NE, NE)				
Prior Tamoxifen Use	Positive	Placebo qd + Fulv	18/120 (15.0)	NE (NE, NE)	0.001	4.88	(1.65, 14.43)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/110 (2.7)	NE (NE, NE)			
PTEN loss of expression	Yes	Placebo qd + Fulv	1/ 61 (1.6)	NE (NE, NE)	0.002	5.52	(1.61, 18.96)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/109 (14.7)	NE (NE, NE)			
Race Group 1	Yes	Placebo qd + Fulv	8/ 60 (13.3)	NE (NE, NE)	0.024	7.69	(0.96, 61.72)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/156 (1.9)	NE (NE, NE)			
Region 1	Asian	Placebo qd + Fulv	1/ 6 (16.7)	NE (0.5, NE)	0.744	1.58	(0.10, 25.30)
	Other White Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 40 (2.5)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.003	11.74	(1.48, 93.28)
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/108 (0.9)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	9/ 34 (26.5)	NE (12.1, NE)	0.348	3.11	(0.26, 36.97)
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 17 (11.8)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	12/117 (10.3)	NE (NE, NE)	0.004	10.86	(1.41, 83.60)
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)			
Region 1		Placebo qd + Fulv	2/ 86 (2.3)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT: Dysgeusia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	Latin America	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)			
	North America	1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)			
	Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Asia	Alpelisib 7/ 32 (21.9)	NE (12.1, NE)	0.011	9.47	(1.16, 77.64)
		300mg qd + Fulv				
	Europe	13/ 86 (15.1)	NE (NE, NE)	0.004	6.54	(1.47, 29.02)
	Latin America	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)			
	North America	3/ 19 (15.8)	NE (NE, NE)	0.228	3.70	(0.38, 36.01)
	Other	1/ 18 (5.6)	NE (NE, NE)	0.480	4.71E7	(0.00, NE)
Prior inhibitor	CDK4/6 No prior use	Placebo qd + 4/160 (2.5)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	Prior use	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	Alpelisib 24/160 (15.0)	NE (NE, NE)	<0.001	6.20	(2.15, 17.86)
		300mg qd + Fulv				
Lung and/or Liver metastases	Prior use Absent	Placebo qd + 2/ 86 (2.3)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	Present	2/ 85 (2.4)	NE (NE, NE)			
	Absent	Alpelisib 9/ 85 (10.6)	NE (NE, NE)	0.031	4.63	(1.00, 21.45)
		300mg qd + Fulv				
Visceral disease	Present	15/ 84 (17.9)	NE (NE, NE)	0.001	7.77	(1.78, 33.98)
	No	Placebo qd + 2/ 72 (2.8)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	Yes	2/ 99 (2.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 8/ 76 (10.5)	NE (NE, NE)	0.064	3.89	(0.83, 18.30)
		300mg qd + Fulv				
	Yes	16/ 93 (17.2)	NE (NE, NE)	<0.001	8.22	(1.89, 35.76)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/3 17AUG20:14:02

Final

Table 11.4-9i
Time to first any adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Dyspepsia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	3/ 88 (3.4)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 83 (4.8)	NE (NE, NE)	0.031	3.63	(1.03, 12.78)
Age Group 2	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	13/ 95 (13.7)	NE (NE, NE)	0.024	3.51	(1.11, 11.16)
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	11/ 74 (14.9)	NE (NE, NE)	0.008	3.02	(1.29, 7.08)
Bone lesions only	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	7/145 (4.8)	NE (NE, NE)	0.122	9.99E7	(0.00, NE)
	>= 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)	0.006	4.24	(1.40, 12.83)
ECOG performance status	No	Placebo qd + Fulv	4/136 (2.9)	NE (NE, NE)	0.135	2.61	(0.70, 9.64)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 35 (8.6)	NE (NE, NE)	<0.001	6.54	(1.93, 22.10)
	No	Placebo qd + Fulv	15/127 (11.8)	NE (NE, NE)	0.643	1.40	(0.33, 5.93)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 42 (21.4)	NE (19.5, NE)			
	0	Placebo qd + Fulv	3/113 (2.7)	NE (NE, NE)			
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 57 (5.3)	NE (NE, NE)			
	0	Placebo qd + Fulv	19/112 (17.0)	NE (NE, NE)			
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 56 (8.9)	NE (NE, NE)			

PT: Dyspepsia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	2/ 70 (2.9)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	1/ 23 (4.3)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	4/ 45 (8.9)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	12/ 68 (17.6)	NE (19.5, NE)	0.008	6.03	(1.35, 27.02)
	First Line Endocrine Sensitive	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.298	8.74E7	(0.00, NE)
Endocrine status	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	2/ 24 (8.3)	NE (NE, NE)	0.671	1.68	(0.15, 18.56)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	7/ 41 (17.1)	NE (NE, NE)	0.364	1.76	(0.51, 6.01)
	Primary resistant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant	7/127 (5.5)	NE (NE, NE)			

PT: Dyspepsia

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Estr. & Porgest. receptor status	Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Primary resistant	Alpelisib 3/ 23 (13.0)	NE (NE, NE)		0.045	1.12E8	(0.00, NE)
		300mg qd + Fulv					
	Secondary resistant	20/119 (16.8)	NE (NE, NE)		0.013	2.85	(1.20, 6.75)
	Sensitive	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)		0.298	8.74E7	(0.00, NE)
	Both positive	Placebo qd + 5/131 (3.8)	NE (NE, NE)				
Prior chemotherapy use	Positive Negative	2/ 38 (5.3)	NE (12.7, NE)				
	Both positive	Alpelisib 17/118 (14.4)	NE (NE, NE)		0.002	4.32	(1.55, 11.98)
		300mg qd + Fulv					
	Positive Negative	6/ 46 (13.0)	NE (NE, NE)		0.266	2.41	(0.49, 11.97)
	Adjuvant	Placebo qd + 5/ 83 (6.0)	NE (NE, NE)				
		Fulv					
Line of adv. anti-cancer treatment	Neoadjuvant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)				
	No Prior Use	2/ 65 (3.1)	NE (NE, NE)				
	Adjuvant	Alpelisib 9/ 78 (11.5)	NE (NE, NE)		0.398	1.60	(0.53, 4.80)
		300mg qd + Fulv					
	Neoadjuvant	4/ 24 (16.7)	NE (NE, NE)		0.045	8.16E7	(0.00, NE)
	No Prior Use	11/ 67 (16.4)	NE (NE, NE)		0.009	5.84	(1.29, 26.42)
Presence of liver metastases	First Line	Placebo qd + 2/ 89 (2.2)	NE (NE, NE)				
		Fulv					
	Second Line	Alpelisib 5/ 81 (6.2)	NE (NE, NE)		0.004	6.65	(1.50, 29.49)
	First Line	13/ 88 (14.8)	NE (NE, NE)				
	300mg qd + Fulv						
Presence of liver metastases	Second Line	10/ 79 (12.7)	NE (NE, NE)		0.170	2.09	(0.71, 6.15)
	No	Placebo qd + 7/118 (5.9)	NE (NE, NE)				
	Yes	Fulv 0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)				

PT: Dyspepsia

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time	Log-rank	Cox model
					CI)	test [a]	[a]
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	19/120 (15.8)	NE (NE, NE)	0.014	2.84	(1.19, 6.76)
	Yes	Placebo qd + Fulv	5/ 49 (10.2)	NE (14.5, NE)	0.034	7.37E7	(0.00, NE)
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/103 (5.8)	NE (NE, NE)	0.009	3.15	(1.26, 7.84)
	Yes	Placebo qd + Fulv	1/ 68 (1.5)	NE (NE, NE)	0.164	4.19	(0.47, 37.57)
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/112 (4.5)	NE (NE, NE)	0.017	3.17	(1.17, 8.59)
	>= 3	Placebo qd + Fulv	2/ 59 (3.4)	NE (NE, NE)	0.014	8.93	(1.09, 72.93)
PIK3CA Mutation	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	17/121 (14.0)	NE (NE, NE)	0.027	2.95	(1.08, 8.07)
	>= 3	Placebo qd + Fulv	7/ 48 (14.6)	NE (NE, NE)	0.101	5.05	(0.59, 43.34)
E542K	Exon 9	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 68 (7.4)	NE (NE, NE)	0.264	1.03E8	(0.00, NE)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)	0.271	3.22	(0.36, 29.16)
E545X H1047X	Exon 9	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 43 (2.3)	NE (NE, NE)	0.027	2.95	(1.08, 8.07)
	E542K	Placebo qd + Fulv	5/ 80 (6.3)	NE (NE, NE)			
E545X H1047X	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 20 (5.0)	NE (11.0, NE)			
	E545X H1047X	Placebo qd + Fulv	4/ 45 (8.9)	NE (NE, NE)			
			16/ 92 (17.4)	NE (NE, NE)			

PT: Dyspepsia

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	2/ 38 (5.3)	NE (12.7, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/131 (3.8)	NE (NE, NE)	0.266	2.41	(0.49, 11.97)
	Negative	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 46 (13.0)	NE (NE, NE)			
Prior Tamoxifen Use	Positive	Placebo qd + Fulv	17/120 (14.2)	NE (NE, NE)	0.003	4.26	(1.53, 11.84)
	No	Placebo qd + Fulv	4/110 (3.6)	NE (NE, NE)			
PTEN loss of expression	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 61 (4.9)	NE (NE, NE)	0.004	4.41	(1.48, 13.13)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	17/109 (15.6)	NE (NE, NE)			
Race Group 1	Yes	Placebo qd + Fulv	7/ 60 (11.7)	NE (NE, NE)	0.230	2.26	(0.58, 8.86)
	No	Placebo qd + Fulv	7/156 (4.5)	NE (NE, NE)			
Region 1	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)	0.002	3.49	(1.50, 8.12)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	24/163 (14.7)	NE (NE, NE)			
Race Group 1	Yes	Placebo qd + Fulv	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	0.192	2.96	(0.54, 16.32)
	Asian	Placebo qd + Fulv	2/ 40 (5.0)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.777	0.67	(0.04, 10.77)
	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/108 (3.7)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White	Placebo qd + Fulv	4/ 34 (11.8)	NE (NE, NE)	0.004	4.32	(1.46, 12.76)
	Asia	Placebo qd + Fulv	1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)			
	Europe	Placebo qd + Fulv	19/117 (16.2)	NE (NE, NE)			
		Placebo qd + Fulv	2/ 38 (5.3)	NE (NE, NE)			
		Placebo qd + Fulv	2/ 86 (2.3)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT: Dyspepsia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	Latin America	2/ 17 (11.8)	NE (NE, NE)			
	North America	1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)			
	Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Asia	4/ 32 (12.5)	NE (NE, NE)	0.198	2.92	(0.53, 16.12)
	Europe	16/ 86 (18.6)	NE (NE, NE)	0.002	7.56	(1.73, 32.97)
	Latin America	1/ 14 (7.1)	NE (NE, NE)	0.337	0.33	(0.03, 3.61)
	North America	1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)	0.962	0.94	(0.06, 14.98)
	Other	2/ 18 (11.1)	NE (NE, NE)	0.426	4.14E7	(0.00, NE)
Prior inhibitor	CDK4/6 No prior use	6/160 (3.8)	NE (NE, NE)			
	Prior use	1/ 11 (9.1)	NE (NE, NE)			
	No prior use	23/160 (14.4)	NE (NE, NE)	0.002	3.85	(1.57, 9.46)
	Prior use	1/ 9 (11.1)	NE (0.1, NE)	0.835	1.34	(0.08, 21.54)
Lung and/or Liver metastases	Absent	6/ 86 (7.0)	NE (NE, NE)			
	Present	1/ 85 (1.2)	NE (NE, NE)			
	Absent	17/ 85 (20.0)	NE (NE, NE)	0.015	3.02	(1.19, 7.67)
	Present	7/ 84 (8.3)	NE (NE, NE)	0.047	6.37	(0.78, 51.83)
Visceral disease	No	6/ 72 (8.3)	NE (NE, NE)			
	Yes	1/ 99 (1.0)	NE (NE, NE)			
	No	16/ 76 (21.1)	NE (NE, NE)	0.028	2.76	(1.08, 7.07)
	Yes	8/ 93 (8.6)	NE (NE, NE)	0.022	7.82	(0.97, 62.82)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_09i.sas@@/main/3 17AUG20:14:02

Final

Table 11.4-10i
Time to first grade 3/4 adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Rash

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	1/ 88 (1.1)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)	0.002	11.87	(1.55, 90.89)
Age Group 2	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	13/ 95 (13.7)	NE (NE, NE)	0.001	3.45E7	(0.00, NE)
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 74 (12.2)	NE (NE, NE)	<0.001	19.97	(2.68, 148.88)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	1/145 (0.7)	NE (NE, NE)	0.086	1.37E8	(0.00, NE)
	>= 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	19.97	(2.68, 148.88)
Bone lesions only	No	Placebo qd + Fulv	0/136 (0.0)	NE (NE, NE)	0.078	5.45	(0.66, 45.29)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 35 (2.9)	NE (NE, NE)	<0.001	3.35E7	(0.00, NE)
ECOG performance status	No	Placebo qd + Fulv	16/127 (12.6)	NE (NE, NE)	0.078	5.45	(0.66, 45.29)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 42 (14.3)	NE (NE, NE)	0.078	5.45	(0.66, 45.29)
	0	Placebo qd + Fulv	1/113 (0.9)	NE (NE, NE)	<0.001	17.64	(2.35, 132.44)
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 57 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	17.64	(2.35, 132.44)
	0	Placebo qd + Fulv	17/112 (15.2)	NE (NE, NE)	0.020	8.84E7	(0.00, NE)
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 56 (8.9)	NE (NE, NE)	0.020	8.84E7	(0.00, NE)

PT: Rash

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	0/ 70 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	8/ 68 (11.8)	NE (NE, NE)	0.003	9.28E7	(0.00, NE)
	First Line Endocrine Sensitive	4/ 20 (20.0)	NE (NE, NE)	0.039	8.75E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	3/ 24 (12.5)	NE (NE, NE)	0.088	7.98E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	4/ 41 (9.8)	NE (NE, NE)	0.035	8.99E7	(0.00, NE)
	Endocrine status					
Primary resistant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)				
Secondary resistant	1/127 (0.8)	NE (NE, NE)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT: Rash

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Primary resistant	2/ 23 (8.7)	NE (NE, NE)		0.305	5.43E7	(0.00, NE)
	Secondary resistant	16/119 (13.4)	NE (NE, NE)		<0.001	17.71	(2.35, 133.52)
	Sensitive	4/ 20 (20.0)	NE (NE, NE)		0.039	8.75E7	(0.00, NE)
Estr. & Porgest. receptor status	Both positive	1/131 (0.8)	NE (NE, NE)				
	Positive Negative	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Both positive	16/118 (13.6)	NE (NE, NE)		<0.001	18.36	(2.44, 138.37)
	Positive Negative	6/ 46 (13.0)	NE (NE, NE)		0.020	7.34E7	(0.00, NE)
Prior chemotherapy use	Adjuvant	1/ 83 (1.2)	NE (NE, NE)				
	Neoadjuvant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)				
	No Prior Use	0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Adjuvant	8/ 78 (10.3)	NE (NE, NE)		0.021	7.91	(0.99, 63.35)
	Neoadjuvant	4/ 24 (16.7)	NE (NE, NE)		0.057	7.33E7	(0.00, NE)
	No Prior Use	10/ 67 (14.9)	NE (NE, NE)		0.001	8.67E7	(0.00, NE)
Line of adv. anti-cancer treatment	First Line	0/ 89 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Second Line	0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)				
	First Line	12/ 88 (13.6)	NE (NE, NE)		<0.001	3.24E7	(0.00, NE)
	Second Line	10/ 79 (12.7)	NE (NE, NE)		<0.001	3.34E7	(0.00, NE)
Presence of liver metastases	No	1/118 (0.8)	NE (NE, NE)				
	Yes	0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)				

PT: Rash

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time	Log-rank	Cox model
					CI)	test [a]	[a]
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/120 (11.7)	NE (NE, NE)	<0.001	14.22	(1.87, 108.14)
	Yes		8/ 49 (16.3)	NE (NE, NE)	0.003	3.39E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	1/103 (1.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/112 (14.3)	NE (NE, NE)	<0.001	15.45	(2.05, 116.47)
	Yes		6/ 57 (10.5)	NE (NE, NE)	0.007	3.64E7	(0.00, NE)
	< 3	Placebo qd + Fulv	1/112 (0.9)	NE (NE, NE)			
	>= 3		0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/121 (11.6)	NE (NE, NE)	<0.001	13.84	(1.82, 105.29)
	>= 3		8/ 48 (16.7)	NE (NE, NE)	0.001	1.05E8	(0.00, NE)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Exon 9		1/ 77 (1.3)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/ 92 (10.9)	NE (NE, NE)	0.004	2.53E7	(0.00, NE)
	Exon 9		12/ 68 (17.6)	NE (NE, NE)	<0.001	15.52	(2.02, 119.38)
	E542K	Placebo qd + Fulv	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E545X		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)			
	H1047X		0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 20 (15.0)	NE (NE, NE)	0.027	1.48E8	(0.00, NE)
	E545X		8/ 45 (17.8)	NE (NE, NE)	0.004	8.48E7	(0.00, NE)
	H1047X		10/ 92 (10.9)	NE (NE, NE)	0.004	2.53E7	(0.00, NE)

PT: Rash

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/131 (0.8)	NE (NE, NE)	0.020	7.34E7	(0.00, NE)
Prior Tamoxifen Use	Negative	Placebo qd + Fulv	6/ 46 (13.0)	NE (NE, NE)	<0.001	18.11	(2.40, 136.52)
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/120 (13.3)	NE (NE, NE)	<0.001	3.21E7	(0.00, NE)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + Fulv	0/110 (0.0)	NE (NE, NE)	0.015	8.58	(1.07, 69.01)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 61 (1.6)	NE (NE, NE)	<0.001	21.95	(2.96, 162.90)
Race Group 1	No	Placebo qd + Fulv	14/109 (12.8)	NE (NE, NE)	0.017	9.36E7	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 60 (13.3)	NE (NE, NE)	<0.001	2.87E7	(0.00, NE)
Region 1	Asian	Placebo qd + Fulv	0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other White Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)	0.017	9.36E7	(0.00, NE)
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	0/108 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	2.87E7	(0.00, NE)
	Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 34 (14.7)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	17/117 (14.5)	NE (NE, NE)	<0.001	2.87E7	(0.00, NE)
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT: Rash

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Latin America	1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)				
North America	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)				
Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
Asia	3/ 32 (9.4)	NE (NE, NE)		0.062	9.52E7	(0.00, NE)
Europe	14/ 86 (16.3)	NE (NE, NE)		<0.001	3.17E7	(0.00, NE)
Latin America	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)		0.414	0.00	(0.00, NE)
North America	1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)		0.157	2.08E8	(0.00, NE)
Other	4/ 18 (22.2)	NE (NE, NE)		0.348	1.27E7	(0.00, NE)
Prior inhibitor						
CDK4/6						
No prior use	1/160 (0.6)	NE (NE, NE)				
Prior use	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)				
No prior use	22/160 (13.8)	NE (NE, NE)		<0.001	23.15	(3.12, 171.78)
Lung and/or Liver metastases						
Absent	0/ 9 (0.0)	NE (NE, NE)				
Present	13/ 85 (15.3)	NE (NE, NE)		<0.001	13.75	(1.80, 105.08)
Visceral disease						
Present	9/ 84 (10.7)	NE (NE, NE)		0.002	3.09E7	(0.00, NE)
No	1/ 72 (1.4)	NE (NE, NE)				
Yes	0/ 99 (0.0)	NE (NE, NE)				
No	10/ 76 (13.2)	NE (NE, NE)		0.008	9.71	(1.24, 75.88)
Yes	12/ 93 (12.9)	NE (NE, NE)		<0.001	3.7E7	(0.00, NE)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_10i.sas@@/main/2 17AUG20:14:06

Final

Table 11.4-10i
Time to first grade 3/4 adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Diarrhoea

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	1/ 88 (1.1)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)	0.094	5.10	(0.61, 42.52)
Age Group 2	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	6/ 95 (6.3)	NE (NE, NE)	0.008	8.1E7	(0.00, NE)
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 74 (9.5)	NE (NE, NE)	0.014	8.55	(1.09, 66.89)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	1/145 (0.7)	NE (NE, NE)	0.047	1.14E8	(0.00, NE)
	>= 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)	0.001	2.84E7	(0.00, NE)
Bone lesions only	No	Placebo qd + Fulv	0/136 (0.0)	NE (NE, NE)	0.647	1.74	(0.16, 19.19)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 35 (2.9)	NE (NE, NE)	0.001	2.84E7	(0.00, NE)
ECOG performance status	No	Placebo qd + Fulv	11/127 (8.7)	NE (NE, NE)	0.045	6.47	(0.79, 52.63)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 42 (4.8)	NE (NE, NE)	0.012	8.8E7	(0.00, NE)
	0	Placebo qd + Fulv	1/113 (0.9)	NE (NE, NE)			
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 57 (0.0)	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/112 (6.3)	NE (NE, NE)			
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 56 (10.7)	NE (NE, NE)			

PT: Diarrhoea

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	0/ 70 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	6/ 68 (8.8)	NE (NE, NE)	0.016	7.92E7	(0.00, NE)
	First Line Endocrine Sensitive	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)	0.203	6.76E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	3/ 24 (12.5)	NE (NE, NE)	0.110	7.74E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	2/ 41 (4.9)	NE (NE, NE)	0.102	1.14E8	(0.00, NE)
	Endocrine status					
Primary resistant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)				
Secondary resistant	1/127 (0.8)	NE (NE, NE)				

PT: Diarrhoea

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Secondary resistant		9/119 (7.6)	NE (NE, NE)	0.010	9.25 (1.17, 73.11)
	Sensitive		2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)	0.203	6.76E7 (0.00, NE)
Estr. & Porgest. receptor status	Both positive	Placebo qd + Fulv	1/131 (0.8)	NE (NE, NE)		
	Positive Negative		0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/118 (6.8)	NE (NE, NE)	0.018	8.24 (1.03, 66.00)
	Positive Negative		4/ 46 (8.7)	NE (NE, NE)	0.083	6.27E7 (0.00, NE)
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	1/ 83 (1.2)	NE (NE, NE)		
	Neoadjuvant		0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)		
	No Prior Use		0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 78 (10.3)	NE (NE, NE)	0.021	7.86 (0.98, 62.93)
	Neoadjuvant		0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)		
	No Prior Use		5/ 67 (7.5)	NE (NE, NE)	0.009	1.24E8 (0.00, NE)
Line of adv. anti-cancer treatment	First Line	Placebo qd + Fulv	0/ 89 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Second Line		0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)		
	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 88 (9.1)	NE (NE, NE)	0.007	2.77E7 (0.00, NE)
	Second Line		5/ 79 (6.3)	NE (NE, NE)	0.029	7.67E7 (0.00, NE)
Presence of liver metastases	No	Placebo qd + Fulv	1/118 (0.8)	NE (NE, NE)		
	Yes		0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)		

PT: Diarrhoea

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]
						p-value	Hazard ratio [c]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/120 (6.7)	NE (NE, NE)		0.026	7.48 (0.94, 59.84)
	Yes		5/ 49 (10.2)	NE (15.4, NE)		0.038	7.17E7 (0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	1/103 (1.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/112 (8.0)	NE (NE, NE)		0.023	7.66 (0.97, 60.55)
	Yes		4/ 57 (7.0)	NE (NE, NE)		0.036	3.29E7 (0.00, NE)
	< 3	Placebo qd + Fulv	1/112 (0.9)	NE (NE, NE)			
	>= 3		0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/121 (7.4)	NE (NE, NE)		0.021	7.78 (0.98, 61.53)
	>= 3		4/ 48 (8.3)	NE (14.5, NE)		0.031	9.56E7 (0.00, NE)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Exon 9		1/ 77 (1.3)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 92 (8.7)	NE (NE, NE)		0.012	6.57E7 (0.00, NE)
	Exon 9		5/ 68 (7.4)	NE (NE, NE)		0.081	5.50 (0.64, 47.22)
	E542K	Placebo qd + Fulv	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E545X		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)			
	H1047X		0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)		0.060	1.68E8 (0.00, NE)
	E545X		3/ 45 (6.7)	NE (NE, NE)		0.114	6.79E7 (0.00, NE)
	H1047X		8/ 92 (8.7)	NE (NE, NE)		0.012	6.57E7 (0.00, NE)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT: Diarrhoea

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/131 (0.8)	NE (NE, NE)	0.083	6.27E7	(0.00, NE)
Negative	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 46 (8.7)	NE (NE, NE)				
Prior Tamoxifen Use	Positive	Placebo qd + Fulv	8/120 (6.7)	NE (NE, NE)	0.019	8.10	(1.01, 64.90)
	No	Placebo qd + Fulv	0/110 (0.0)	NE (NE, NE)			
PTEN loss of expression	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 61 (1.6)	NE (NE, NE)	0.004	3.03E7	(0.00, NE)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/109 (7.3)	NE (NE, NE)			
Race Group 1	Yes	Placebo qd + Fulv	5/ 60 (8.3)	NE (NE, NE)	0.202	3.71	(0.43, 32.05)
	No	Placebo qd + Fulv	1/156 (0.6)	NE (NE, NE)			
Other White Asian	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)	0.002	11.83	(1.55, 90.49)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/163 (8.0)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Asian	Placebo qd + Fulv	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	0.190	1.59E8	(0.00, NE)
	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)	0.008	2.41E7	(0.00, NE)
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/108 (0.0)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	3/ 34 (8.8)	NE (NE, NE)	0.008	2.41E7	(0.00, NE)
	Other White Europe	Placebo qd + Fulv	1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	9/117 (7.7)	NE (NE, NE)	0.008	2.41E7	(0.00, NE)
	Other White Europe	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
Region 1		Europe	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT: Diarrhoea

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	Latin America	1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)				
	North America	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Asia	3/ 32 (9.4)	NE (NE, NE)		0.047	1.1E8	(0.00, NE)
	Europe	6/ 86 (7.0)	NE (NE, NE)		0.024	7.04E7	(0.00, NE)
	Latin America	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)		0.232	0.00	(0.00, NE)
	North America	2/ 19 (10.5)	NE (NE, NE)		0.225	6.4E7	(0.00, NE)
	Other	2/ 18 (11.1)	NE (7.1, NE)		0.388	4.19E7	(0.00, NE)
Prior inhibitor	CDK4/6 No prior use	1/160 (0.6)	NE (NE, NE)				
	Prior use	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)				
	No prior use	13/160 (8.1)	NE (NE, NE)		0.002	12.28	(1.61, 93.92)
Lung and/or Liver metastases	Prior use Absent	0/ 9 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Present	1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE)				
	Absent	0/ 85 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Present	6/ 85 (7.1)	NE (NE, NE)		0.074	5.55	(0.67, 46.17)
Visceral disease	Present	7/ 84 (8.3)	NE (NE, NE)		0.009	2.86E7	(0.00, NE)
	No	1/ 72 (1.4)	NE (NE, NE)				
	Yes	0/ 99 (0.0)	NE (NE, NE)				
	No	5/ 76 (6.6)	NE (NE, NE)		0.145	4.33	(0.51, 37.09)
	Yes	8/ 93 (8.6)	NE (NE, NE)		0.004	3.08E7	(0.00, NE)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_10i.sas@@/main/2 17AUG20:14:06

Final

Table 11.4-10i
Time to first grade 3/4 adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Rash maculo-papular

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + 0/ 88 (0.0)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Fulv 0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 7/ 95 (7.4)	NE (NE, NE)	0.009	7.93E7	(0.00, NE)
	>= 65 Years	300mg qd + Fulv 8/ 74 (10.8)	NE (NE, NE)	0.002	3.52E7	(0.00, NE)
	< 75 Years	Placebo qd + 0/145 (0.0)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years	Fulv 0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	No	Alpelisib 14/149 (9.4)	NE (NE, NE)	<0.001	8.31E7	(0.00, NE)
	Yes	300mg qd + Fulv 1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.334	7.52E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + 0/136 (0.0)	NE (NE, NE)			
ECOG performance status	0	Alpelisib 8/127 (6.3)	NE (NE, NE)	0.002	9.38E7	(0.00, NE)
	1	300mg qd + Fulv 7/ 42 (16.7)	NE (NE, NE)	0.014	7.08E7	(0.00, NE)
	0	Placebo qd + 0/113 (0.0)	NE (NE, NE)			
	1	Fulv 0/ 57 (0.0)	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib 13/112 (11.6)	NE (NE, NE)	<0.001	1.11E8	(0.00, NE)
	1	300mg qd + Fulv 2/ 56 (3.6)	NE (NE, NE)	0.133	9.19E7	(0.00, NE)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT: Rash maculo-papular

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	0/ 70 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	6/ 68 (8.8)	NE (NE, NE)	0.010	3.28E7	(0.00, NE)
	First Line Endocrine Sensitive	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)	0.177	7.44E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	2/ 24 (8.3)	NE (NE, NE)	0.183	1.96E8	(0.00, NE)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	5/ 41 (12.2)	NE (NE, NE)	0.011	1.18E8	(0.00, NE)
Endocrine status	Primary resistant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant	0/127 (0.0)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT: Rash maculo-papular

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
Primary resistant	4/ 23 (17.4)	NE (NE, NE)		0.151	8.43E7	(0.00, NE)
	9/119 (7.6)	NE (NE, NE)		0.002	3.08E7	(0.00, NE)
Secondary resistant	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)		0.177	7.44E7	(0.00, NE)
Sensitive	0/131 (0.0)	NE (NE, NE)				
Both positive	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				
Positive Negative	8/118 (6.8)	NE (NE, NE)		0.002	1.09E8	(0.00, NE)
Both positive	6/ 46 (13.0)	NE (NE, NE)		0.014	8.52E7	(0.00, NE)
Positive Negative	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)				
Adjuvant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)				
No Prior Use	0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)				
Adjuvant	6/ 78 (7.7)	NE (NE, NE)		0.005	1.16E8	(0.00, NE)
	4/ 24 (16.7)	NE (NE, NE)		0.055	7.42E7	(0.00, NE)
No Prior Use	5/ 67 (7.5)	NE (NE, NE)		0.038	7.06E7	(0.00, NE)
First Line	0/ 89 (0.0)	NE (NE, NE)				
	0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)				
Second Line	8/ 88 (9.1)	NE (NE, NE)		0.004	3.16E7	(0.00, NE)
First Line	7/ 79 (8.9)	NE (NE, NE)		0.003	1.04E8	(0.00, NE)
Second Line	0/118 (0.0)	NE (NE, NE)				
No	0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)				
Yes						

PT: Rash maculo-papular

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time	Log-rank	Cox model
					CI)	test [a]	[a]
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/120 (10.8)	NE (NE, NE)	<0.001	3.28E7	(0.00, NE)
	Yes		2/ 49 (4.1)	NE (NE, NE)			
	No	Placebo qd + Fulv	0/103 (0.0)	NE (NE, NE)	0.148	8.41E7	(0.00, NE)
	Yes		0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/112 (8.9)	NE (NE, NE)	0.002	2.82E7	(0.00, NE)
	Yes		5/ 57 (8.8)	NE (NE, NE)			
	< 3	Placebo qd + Fulv	0/112 (0.0)	NE (NE, NE)	0.006	1.51E8	(0.00, NE)
	>= 3		0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/121 (9.9)	NE (NE, NE)	<0.001	7.6E7	(0.00, NE)
	>= 3		3/ 48 (6.3)	NE (NE, NE)			
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)	0.026	1.64E8	(0.00, NE)
	Exon 9		0/ 77 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/ 92 (10.9)	NE (NE, NE)	<0.001	1.19E8	(0.00, NE)
	Exon 9		5/ 68 (7.4)	NE (NE, NE)			
	E542K	Placebo qd + Fulv	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)	0.012	3.85E7	(0.00, NE)
	E545X		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)			
	H1047X		0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.221	1.3E8	(0.00, NE)
	E545X		4/ 45 (8.9)	NE (NE, NE)	0.043	8.24E7	(0.00, NE)
	H1047X		10/ 92 (10.9)	NE (NE, NE)	<0.001	1.19E8	(0.00, NE)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT: Rash maculo-papular

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/131 (0.0)	NE (NE, NE)	0.014	8.52E7	(0.00, NE)
Prior Tamoxifen Use	Negative	Placebo qd + Fulv	6/ 46 (13.0)	NE (NE, NE)	0.002	1.07E8	(0.00, NE)
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/120 (6.7)	NE (NE, NE)	<0.001	2.95E7	(0.00, NE)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + Fulv	0/110 (0.0)	NE (NE, NE)	0.057	7.44E7	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 61 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	3.1E7	(0.00, NE)
Race Group 1	No	Placebo qd + Fulv	11/109 (10.1)	NE (NE, NE)	0.003	1.08E8	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 60 (6.7)	NE (NE, NE)	0.006	7.78E7	(0.00, NE)
Region 1	Asian	Placebo qd + Fulv	0/156 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other White Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)	0.003	1.08E8	(0.00, NE)
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	1/ 6 (16.7)	NE (0.4, NE)	0.006	7.78E7	(0.00, NE)
	Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/108 (0.0)	NE (NE, NE)	0.006	7.78E7	(0.00, NE)
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	8/117 (6.8)	NE (NE, NE)			
	Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT: Rash maculo-papular

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	Latin America	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)			
	North America	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Asia	Alpelisib 7/ 32 (21.9)	NE (NE, NE)	0.003	1.09E8	(0.00, NE)
		300mg qd + Fulv				
	Europe	4/ 86 (4.7)	NE (NE, NE)	0.044	3E7	(0.00, NE)
	Latin America	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)			
	North America	4/ 19 (21.1)	NE (NE, NE)	0.009	4.51E8	(0.00, NE)
	Other	0/ 18 (0.0)	NE (NE, NE)			
Prior inhibitor	CDK4/6 No prior use	Placebo qd + 0/160 (0.0)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	Prior use	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	Alpelisib 12/160 (7.5)	NE (NE, NE)	<0.001	3.07E7	(0.00, NE)
		300mg qd + Fulv				
	Prior use	3/ 9 (33.3)	NE (0.4, NE)	0.043	1.15E8	(0.00, NE)
Lung and/or Liver metastases	Absent	Placebo qd + 0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	Present	0/ 85 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Absent	Alpelisib 8/ 85 (9.4)	NE (NE, NE)	0.004	3.14E7	(0.00, NE)
		300mg qd + Fulv				
	Present	7/ 84 (8.3)	NE (NE, NE)	0.005	9.39E7	(0.00, NE)
Visceral disease	No	Placebo qd + 0/ 72 (0.0)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	Yes	0/ 99 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 9/ 76 (11.8)	NE (NE, NE)	0.004	3.08E7	(0.00, NE)
		300mg qd + Fulv				
	Yes	6/ 93 (6.5)	NE (NE, NE)	0.009	3.4E7	(0.00, NE)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_10i.sas@@/main/2 17AUG20:14:06

Final

Table 11.4-10i
Time to first grade 3/4 adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Weight decreased

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	0/ 88 (0.0)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Fulv	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 95 (8.4)	NE (NE, NE)	0.040	2.19E7	(0.00, NE)
	>= 65 Years		1/ 74 (1.4)	NE (NE, NE)	0.306	8.45E7	(0.00, NE)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	0/145 (0.0)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years	Fulv	0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/149 (6.0)	NE (NE, NE)	0.010	6.15E7	(0.00, NE)
	>= 75 Years		0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Placebo qd + Fulv	0/136 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes	Fulv	0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)			
ECOG performance status	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/127 (4.7)	NE (NE, NE)	0.028	6.68E7	(0.00, NE)
	Yes		3/ 42 (7.1)	NE (NE, NE)	0.151	5.91E7	(0.00, NE)
	0	Placebo qd + Fulv	0/113 (0.0)	NE (NE, NE)			
	1	Fulv	0/ 57 (0.0)	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/112 (2.7)	NE (NE, NE)	0.107	7.01E7	(0.00, NE)
	1		6/ 56 (10.7)	NE (26.7, NE)	0.0501	5.85E7	(0.00, NE)

PT: Weight decreased

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	0/ 70 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	4/ 68 (5.9)	NE (NE, NE)	0.066	6.89E7	(0.00, NE)
	First Line Endocrine Sensitive	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.221	1.3E8	(0.00, NE)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)	0.564	3.85E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	3/ 41 (7.3)	NE (NE, NE)	0.280	3.49E7	(0.00, NE)
	Endocrine status					
Primary resistant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)				
Secondary resistant	0/127 (0.0)	NE (NE, NE)				

PT: Weight decreased

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Estr. & Porgest. receptor status	Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Primary resistant	Alpelisib 2/ 23 (8.7)	NE (7.4, NE)		0.527	4.19E7	(0.00, NE)
		300mg qd + Fulv					
	Secondary resistant	6/119 (5.0)	NE (NE, NE)		0.032	6.58E7	(0.00, NE)
	Sensitive	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)		0.221	1.3E8	(0.00, NE)
	Both positive	Placebo qd + 0/131 (0.0)	NE (NE, NE)				
		Fulv					
	Positive Negative	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Both positive	Alpelisib 5/118 (4.2)	NE (NE, NE)		0.027	2.9E7	(0.00, NE)
		300mg qd + Fulv					
Prior chemotherapy use	Positive Negative	4/ 46 (8.7)	NE (26.7, NE)		0.281	5.37E7	(0.00, NE)
	Adjuvant	Placebo qd + 0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)				
		Fulv					
	Neoadjuvant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)				
	No Prior Use	0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Adjuvant	Alpelisib 3/ 78 (3.8)	NE (NE, NE)		0.117	6.82E7	(0.00, NE)
	300mg qd + Fulv						
Line of adv. anti-cancer treatment	Neoadjuvant	3/ 24 (12.5)	NE (26.7, NE)		0.344	3.74E7	(0.00, NE)
	No Prior Use	3/ 67 (4.5)	NE (NE, NE)		0.147	6.87E7	(0.00, NE)
	First Line	Placebo qd + 0/ 89 (0.0)	NE (NE, NE)				
		Fulv					
Presence of liver metastases	Second Line	0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)				
	First Line	Alpelisib 5/ 88 (5.7)	NE (NE, NE)		0.032	7.46E7	(0.00, NE)
		300mg qd + Fulv					
	Second Line	4/ 79 (5.1)	NE (NE, NE)		0.091	6.09E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + 0/118 (0.0)	NE (NE, NE)				
		Fulv					
	Yes	0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT: Weight decreased

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]
						p-value	Hazard ratio [c]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/120 (5.8)	NE (NE, NE)		0.017	2.48E7 (0.00, NE)
	Yes		2/ 49 (4.1)	NE (NE, NE)		0.433	1.98E7 (0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	0/103 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/112 (4.5)	NE (NE, NE)		0.087	2.02E7 (0.00, NE)
	Yes		4/ 57 (7.0)	NE (NE, NE)		0.039	3.15E7 (0.00, NE)
	< 3	Placebo qd + Fulv	0/112 (0.0)	NE (NE, NE)			
	>= 3		0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/121 (5.8)	NE (NE, NE)		0.023	6.2E7 (0.00, NE)
	>= 3		2/ 48 (4.2)	NE (NE, NE)		0.183	7.17E7 (0.00, NE)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Exon 9		0/ 77 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 92 (6.5)	NE (NE, NE)		0.047	5.84E7 (0.00, NE)
	Exon 9		3/ 68 (4.4)	NE (NE, NE)		0.098	7.42E7 (0.00, NE)
	E542K	Placebo qd + Fulv	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E545X		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)			
	H1047X		0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E545X		3/ 45 (6.7)	NE (26.7, NE)		0.107	7.04E7 (0.00, NE)
	H1047X		6/ 92 (6.5)	NE (NE, NE)		0.047	5.84E7 (0.00, NE)

PT: Weight decreased

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 46 (8.7)	NE (26.7, NE)	0.281	5.37E7	(0.00, NE)
Prior Tamoxifen Use	Positive	Placebo qd + Fulv	5/120 (4.2)	NE (NE, NE)	0.030	2.81E7	(0.00, NE)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/110 (0.0)	NE (NE, NE)	0.016	3.47E7	(0.00, NE)
PTEN loss of expression	Yes	Placebo qd + Fulv	0/ 61 (0.0)	NE (NE, NE)	0.286	1.9E7	(0.00, NE)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/109 (6.4)	NE (NE, NE)	0.006	6.82E7	(0.00, NE)
Race Group 1	Yes	Placebo qd + Fulv	2/ 60 (3.3)	NE (NE, NE)	0.059	9.75E7	(0.00, NE)
	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/156 (0.0)	NE (NE, NE)	0.056	5.51E7	(0.00, NE)
Region 1	Other White Asian	Placebo qd + Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other White Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/108 (0.0)	NE (NE, NE)	0.059	9.75E7	(0.00, NE)
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	3/ 34 (8.8)	NE (NE, NE)	0.056	5.51E7	(0.00, NE)
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	6/117 (5.1)	NE (NE, NE)	0.056	5.51E7	(0.00, NE)
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Europe	Placebo qd + Fulv	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT: Weight decreased

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
	Latin America	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)				
	North America	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 32 (9.4)	NE (NE, NE)	0.066	9.15E7	(0.00, NE)
	Europe		4/ 86 (4.7)	NE (NE, NE)	0.085	6.24E7	(0.00, NE)
	Latin America		0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)			
	North America		1/ 19 (5.3)	NE (10.2, NE)	0.480	4.71E7	(0.00, NE)
	Other		1/ 18 (5.6)	NE (NE, NE)			
Prior inhibitor	CDK4/6 No prior use	Placebo qd + Fulv	0/160 (0.0)	NE (NE, NE)			
		Prior use	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/160 (4.4)	NE (NE, NE)	0.014	2.58E7	(0.00, NE)
	Prior use		2/ 9 (22.2)	NE (5.5, NE)	0.281	5.21E7	(0.00, NE)
Lung and/or Liver metastases	Absent	Placebo qd + Fulv	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
		Present	0/ 85 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Absent	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 85 (5.9)	NE (NE, NE)	0.054	6.31E7	(0.00, NE)
	Present		4/ 84 (4.8)	NE (NE, NE)	0.064	2.57E7	(0.00, NE)
Visceral disease	No	Placebo qd + Fulv	0/ 72 (0.0)	NE (NE, NE)			
		Yes	0/ 99 (0.0)	NE (NE, NE)			
		No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 76 (5.3)	NE (NE, NE)	0.080	6.38E7
	Yes		5/ 93 (5.4)	NE (NE, NE)	0.064	2.57E7	(0.00, NE)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_10i.sas@@/main/2 17AUG20:14:06

Final

Table 11.4-10i
Time to first grade 3/4 adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Hyperglycaemia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	1/ 88 (1.1)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years		0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
Age Group 2	< 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	32/ 95 (33.7)	NE (27.6, NE)	<0.001	34.59	(4.72, 253.32)
	>= 65 Years		30/ 74 (40.5)	NE (1.9, NE)	<0.001	1.12E8	(0.00, NE)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	1/145 (0.7)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years		0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	< 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	52/149 (34.9)	NE (NE, NE)	<0.001	60.18	(8.32, 435.46)
	>= 75 Years		10/ 20 (50.0)	NE (0.5, NE)	<0.001	1.2E8	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	1/136 (0.7)	NE (NE, NE)			
ECOG performance status	Yes		0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	49/127 (38.6)	NE (NE, NE)	<0.001	64.31	(8.89, 465.39)
	Yes		13/ 42 (31.0)	NE (27.6, NE)	<0.001	7.81E7	(0.00, NE)
	0	Placebo qd + Fulv	0/113 (0.0)	NE (NE, NE)			
	1		1/ 57 (1.8)	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	38/112 (33.9)	NE (27.6, NE)	<0.001	3.49E7	(0.00, NE)
	1		23/ 56 (41.1)	NE (1.1, NE)	<0.001	31.85	(4.28, 236.95)

PT: Hyperglycaemia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	1/ 70 (1.4)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	27/ 68 (39.7)	NE (4.6, NE)	<0.001	35.12	(4.76, 259.09)
	First Line Endocrine Sensitive	7/ 20 (35.0)	NE (0.5, NE)	0.005	9.47E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	5/ 24 (20.8)	NE (NE, NE)	0.027	7.94E7	(0.00, NE)
Endocrine status	Second Line (progression following metastatic treatment only)	19/ 41 (46.3)	7.4 (0.6, NE)	<0.001	1.32E8	(0.00, NE)
	Primary resistant	1/ 22 (4.5)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant	0/127 (0.0)	NE (NE, NE)			

PT: Hyperglycaemia

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Primary resistant	Alpelisib 6/ 23 (26.1)	NE (NE, NE)		0.038	6.98	(0.83, 58.61)
		300mg qd + Fulv					
	Secondary resistant	46/119 (38.7)	NE (27.6, NE)		<0.001	4.18E7	(0.00, NE)
	Sensitive	7/ 20 (35.0)	NE (0.5, NE)		0.005	9.47E7	(0.00, NE)
Estr. & Porgest. receptor status	Both positive	Placebo qd + 0/131 (0.0)	NE (NE, NE)				
		Fulv					
	Positive Negative	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)				
	Both positive	Alpelisib 45/118 (38.1)	NE (7.4, NE)		<0.001	4.15E7	(0.00, NE)
		300mg qd + Fulv					
	Positive Negative	15/ 46 (32.6)	NE (27.6, NE)		<0.001	14.57	(1.91, 111.27)
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + 0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)				
		Fulv					
	Neoadjuvant	1/ 22 (4.5)	NE (NE, NE)				
	No Prior Use	0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Adjuvant	Alpelisib 26/ 78 (33.3)	NE (NE, NE)		<0.001	9.86E7	(0.00, NE)
		300mg qd + Fulv					
	Neoadjuvant	10/ 24 (41.7)	27.6 (1.0, NE)		0.007	9.98	(1.27, 78.42)
	No Prior Use	26/ 67 (38.8)	NE (3.0, NE)		<0.001	1.06E8	(0.00, NE)
Line of adv. anti-cancer treatment	First Line	Placebo qd + 1/ 89 (1.1)	NE (NE, NE)				
		Fulv					
	Second Line	0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)				
	First Line	Alpelisib 34/ 88 (38.6)	NE (27.6, NE)		<0.001	42.08	(5.76, 307.68)
		300mg qd + Fulv					
	Second Line	28/ 79 (35.4)	NE (NE, NE)		<0.001	1.03E8	(0.00, NE)
Presence of liver metastases	No	Placebo qd + 1/118 (0.8)	NE (NE, NE)				
		Fulv					
	Yes	0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)				

PT: Hyperglycaemia

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Log-rank test [a]	Hazard ratio [c]	Cox model [a]
					p-value		95% CI [d]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	41/120 (34.2)	NE (27.6, NE)	<0.001	48.21	(6.63, 350.47)
	Yes		21/ 49 (42.9)	NE (1.9, NE)	<0.001	4E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	1/103 (1.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	39/112 (34.8)	NE (27.6, NE)	<0.001	42.11	(5.79, 306.47)
	Yes		23/ 57 (40.4)	NE (1.9, NE)	<0.001	4.72E7	(0.00, NE)
	< 3	Placebo qd + Fulv	1/112 (0.9)	NE (NE, NE)			
	>= 3		0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	46/121 (38.0)	NE (27.6, NE)	<0.001	52.20	(7.20, 378.35)
	>= 3		16/ 48 (33.3)	NE (4.6, NE)	<0.001	1.16E8	(0.00, NE)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	1/ 80 (1.3)	NE (NE, NE)			
	Exon 9		0/ 77 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	30/ 92 (32.6)	NE (NE, NE)	<0.001	29.95	(4.08, 219.79)
	Exon 9		28/ 68 (41.2)	NE (4.1, NE)	<0.001	1.26E8	(0.00, NE)
	E542K	Placebo qd + Fulv	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E545X		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)			
	H1047X		1/ 80 (1.3)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 20 (40.0)	27.6 (1.9, 27.6)	<0.001	2.32E8	(0.00, NE)
	E545X		18/ 45 (40.0)	NE (0.7, NE)	<0.001	9.72E7	(0.00, NE)
	H1047X		30/ 92 (32.6)	NE (NE, NE)	<0.001	29.95	(4.08, 219.79)

PT: Hyperglycaemia

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/131 (0.0)	NE (NE, NE)			
Prior Tamoxifen Use	Negative	Placebo qd + Fulv	15/ 46 (32.6)	NE (27.6, NE)	<0.001	14.57	(1.91, 111.27)
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	47/120 (39.2)	NE (7.4, NE)	<0.001	4.1E7	(0.00, NE)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + Fulv	1/110 (0.9)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 61 (0.0)	NE (NE, NE)			
Race Group 1	No	Placebo qd + Fulv	45/109 (41.3)	NE (4.2, NE)	<0.001	57.68	(7.95, 418.53)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	17/ 60 (28.3)	NE (27.6, NE)	<0.001	8.42E7	(0.00, NE)
Region 1	No	Placebo qd + Fulv	1/156 (0.6)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)			
Other White Asian	Asian	Placebo qd + Fulv	2/ 6 (33.3)	NE (0.3, NE)	0.062	1.64E8	(0.00, NE)
	Other White Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Asian	Placebo qd + Fulv	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other White Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/108 (0.9)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	12/ 34 (35.3)	NE (0.8, NE)	<0.001	1.07E8	(0.00, NE)
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/ 17 (58.8)	1.0 (0.3, NE)	<0.001	1.16E8	(0.00, NE)
Region 1	Other White Europe	Placebo qd + Fulv	40/117 (34.2)	NE (27.6, NE)	<0.001	43.22	(5.94, 314.49)
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Europe	Placebo qd + Fulv	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other White Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT: Hyperglycaemia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	Latin America	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)			
	North America	1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)			
	Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Asia	Alpelisib 12/ 32 (37.5)	NE (0.7, NE)	<0.001	1.09E8	(0.00, NE)
	Europe	300mg qd + Fulv 31/ 86 (36.0)	NE (27.6, NE)	<0.001	9.54E7	(0.00, NE)
	Latin America	9/ 14 (64.3)	1.0 (0.3, NE)	<0.001	1.24E8	(0.00, NE)
	North America	4/ 19 (21.1)	NE (NE, NE)	0.105	5.18	(0.57, 47.06)
	Other	6/ 18 (33.3)	NE (1.9, NE)	0.061	6.03E7	(0.00, NE)
Prior inhibitor	CDK4/6 No prior use	Placebo qd + 1/160 (0.6)	NE (NE, NE)			
	Prior use	Fulv 0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	Alpelisib 60/160 (37.5)	NE (27.6, NE)	<0.001	73.95	(10.25, 533.77)
	Prior use	300mg qd + Fulv 2/ 9 (22.2)	NE (0.3, NE)	0.118	1E8	(0.00, NE)
Lung and/or Liver metastases	Absent	Placebo qd + 1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE)			
	Present	Fulv 0/ 85 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Absent	Alpelisib 28/ 85 (32.9)	NE (27.6, NE)	<0.001	32.91	(4.48, 241.93)
	Present	300mg qd + Fulv 34/ 84 (40.5)	NE (3.0, NE)	<0.001	3.9E7	(0.00, NE)
Visceral disease	No	Placebo qd + 1/ 72 (1.4)	NE (NE, NE)			
	Yes	Fulv 0/ 99 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 24/ 76 (31.6)	NE (27.6, NE)	<0.001	26.45	(3.58, 195.62)
	Yes	300mg qd + Fulv 38/ 93 (40.9)	NE (4.1, NE)	<0.001	4.12E7	(0.00, NE)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_10i.sas@@/main/2 17AUG20:14:06

Final

Table 11.4-10i
Time to first grade 3/4 adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Hypokalaemia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	1/ 88 (1.1)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)	0.902	0.84	(0.05, 13.43)
Age Group 2	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	1/ 95 (1.1)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/ 74 (13.5)	NE (NE, NE)	<0.001	9.2E7	(0.00, NE)
	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	1/145 (0.7)	NE (NE, NE)			
	>= 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)	0.046	6.38	(0.79, 51.46)
Bone lesions only	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	8/149 (5.4)	NE (NE, NE)	0.042	1.2E8	(0.00, NE)
	>= 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 20 (15.0)	NE (6.5, NE)	0.022	7.85	(0.98, 62.94)
	No	Placebo qd + Fulv	1/136 (0.7)	NE (NE, NE)	0.110	2.55E7	(0.00, NE)
ECOG performance status	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)	0.006	2.82E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	8/127 (6.3)	NE (NE, NE)	0.609	1.85	(0.17, 20.49)
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 42 (7.1)	NE (NE, NE)			
	1	Placebo qd + Fulv	0/113 (0.0)	NE (NE, NE)			
0	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 57 (1.8)	NE (NE, NE)			
	0	Placebo qd + Fulv	8/112 (7.1)	NE (NE, NE)			
1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 56 (5.4)	NE (NE, NE)				

PT: Hypokalaemia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	1/ 70 (1.4)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	5/ 68 (7.4)	NE (NE, NE)	0.187	3.91	(0.44, 34.39)
	First Line Endocrine Sensitive	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.298	8.74E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	3/ 24 (12.5)	NE (NE, NE)	0.146	6.26E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	2/ 41 (4.9)	NE (NE, NE)	0.115	1.03E8	(0.00, NE)
Endocrine status	Primary resistant	1/ 22 (4.5)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant	0/127 (0.0)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT: Hypokalaemia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
	Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)	0.371	0.00	(0.00, NE)
	Secondary resistant		10/119 (8.4)	NE (NE, NE)	0.002	7.93E7	(0.00, NE)
	Sensitive		1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.298	8.74E7	(0.00, NE)
Estr. & Porgest. receptor status	Both positive	Placebo qd + Fulv	0/131 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative		1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)			
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/118 (6.8)	NE (NE, NE)	0.005	2.99E7	(0.00, NE)
	Positive Negative		3/ 46 (6.5)	NE (NE, NE)	0.733	1.51	(0.14, 16.72)
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant		1/ 22 (4.5)	NE (NE, NE)			
	No Prior Use		0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 78 (7.7)	NE (NE, NE)	0.028	7.99E7	(0.00, NE)
	Neoadjuvant		0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)	0.317	0.00	(0.00, NE)
	No Prior Use		5/ 67 (7.5)	NE (NE, NE)	0.016	9.55E7	(0.00, NE)
Line of adv. anti-cancer treatment	First Line	Placebo qd + Fulv	1/ 89 (1.1)	NE (NE, NE)			
	Second Line		0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 88 (6.8)	NE (NE, NE)	0.096	5.09	(0.61, 42.65)
	Second Line		5/ 79 (6.3)	NE (NE, NE)	0.032	7.67E7	(0.00, NE)
Presence of liver metastases	No	Placebo qd + Fulv	1/118 (0.8)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT: Hypokalaemia

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]
						p-value	Hazard ratio [c]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/120 (7.5)	NE (NE, NE)		0.018	8.12 (1.02, 64.44)
	Yes		2/ 49 (4.1)	NE (25.8, NE)		0.269	5.41E7 (0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	1/103 (1.0)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/112 (8.0)	NE (NE, NE)		0.029	7.22 (0.91, 57.36)
	Yes		2/ 57 (3.5)	NE (NE, NE)		0.129	3.45E7 (0.00, NE)
	< 3	Placebo qd + Fulv	1/112 (0.9)	NE (NE, NE)			
	>= 3		0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/121 (7.4)	NE (NE, NE)		0.023	7.70 (0.97, 61.08)
	>= 3		2/ 48 (4.2)	NE (NE, NE)		0.157	8.04E7 (0.00, NE)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	1/ 80 (1.3)	NE (NE, NE)			
	Exon 9		0/ 77 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 92 (5.4)	NE (NE, NE)		0.202	3.69 (0.43, 31.63)
	Exon 9		5/ 68 (7.4)	NE (NE, NE)		0.032	9.3E7 (0.00, NE)
	E542K	Placebo qd + Fulv	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E545X		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)			
	H1047X		1/ 80 (1.3)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)			
	E545X		4/ 45 (8.9)	NE (NE, NE)		0.0496	7.77E7 (0.00, NE)
	H1047X		5/ 92 (5.4)	NE (NE, NE)		0.202	3.69 (0.43, 31.63)

PT: Hypokalaemia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/131 (0.0)	NE (NE, NE)			
Prior Tamoxifen Use	Negative	Placebo qd + Fulv	3/ 46 (6.5)	NE (NE, NE)	0.733	1.51	(0.14, 16.72)
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/120 (6.7)	NE (NE, NE)	0.006	2.96E7	(0.00, NE)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + Fulv	1/110 (0.9)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 61 (0.0)	NE (NE, NE)			
Race Group 1	No	Placebo qd + Fulv	8/109 (7.3)	NE (NE, NE)	0.018	8.23	(1.03, 65.93)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 60 (5.0)	NE (NE, NE)	0.129	6.43E7	(0.00, NE)
Region 1	No	Placebo qd + Fulv	1/156 (0.6)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)			
Other White Asian	Asian	Placebo qd + Fulv	0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other White Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
Region 1	White Asian	Placebo qd + Fulv	1/108 (0.9)	NE (NE, NE)			
	Other White Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 34 (8.8)	NE (NE, NE)	0.028	1.46E8	(0.00, NE)
Region 1	White Asia	Placebo qd + Fulv	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)			
	White Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/117 (6.8)	NE (NE, NE)	0.070	5.63	(0.69, 46.08)
Region 1	Europe	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT: Hypokalaemia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
	Latin America	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)				
	North America	1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)				
	Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Asia	Alpelisib 3/ 32 (9.4)	NE (NE, NE)	0.028	1.46E8	(0.00, NE)	
	Europe	3/ 86 (3.5)	NE (NE, NE)	0.133	2.48E7	(0.00, NE)	
	Latin America	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)				
	North America	5/ 19 (26.3)	NE (7.1, NE)	0.097	5.42	(0.59, 49.87)	
	Other	0/ 18 (0.0)	NE (NE, NE)				
Prior inhibitor	CDK4/6 No prior use	Placebo qd + 1/160 (0.6)	NE (NE, NE)				
	Prior use	Fulv	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	Alpelisib 10/160 (6.3)	NE (NE, NE)	0.009	9.38	(1.20, 73.41)	
	Prior use	300mg qd + Fulv	1/ 9 (11.1)	NE (7.1, NE)	0.480	1.28E8	(0.00, NE)
Lung and/or Liver metastases	Absent	Placebo qd + 1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE)				
	Present	Fulv	0/ 85 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Absent	Alpelisib 8/ 85 (9.4)	NE (NE, NE)	0.028	7.37	(0.92, 59.13)	
	Present	300mg qd + Fulv	3/ 84 (3.6)	NE (NE, NE)	0.115	2.55E7	(0.00, NE)
Visceral disease	No	Placebo qd + 1/ 72 (1.4)	NE (NE, NE)				
	Yes	Fulv	0/ 99 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 8/ 76 (10.5)	NE (NE, NE)	0.032	7.04	(0.88, 56.41)	
	Yes	300mg qd + Fulv	3/ 93 (3.2)	NE (NE, NE)	0.115	2.55E7	(0.00, NE)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_10i.sas@@/main/2 17AUG20:14:06

Final

Table 11.4-11i
Time to first serious adverse event by PT and treatment in subgroup i
(Full Analysis Set)

PT: Hyperglycaemia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age Group 1	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	0/ 88 (0.0)	NE (NE, NE)			
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)	0.008	3.04E7	(0.00, NE)
Age Group 2	< 65 Years	Placebo qd + Fulv	7/ 95 (7.4)	NE (NE, NE)	<0.001	3.49E7	(0.00, NE)
	>= 65 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/ 74 (13.5)	NE (NE, NE)	<0.001	2.96E7	(0.00, NE)
Bone lesions only	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	0/145 (0.0)	NE (NE, NE)	0.014	1.01E8	(0.00, NE)
	>= 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	2.96E7	(0.00, NE)
ECOG performance status	< 75 Years	Placebo qd + Fulv	12/149 (8.1)	NE (NE, NE)	0.100	7.31E7	(0.00, NE)
	>= 75 Years	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 20 (25.0)	NE (34.0, NE)	<0.001	3.23E7	(0.00, NE)
0	No	Placebo qd + Fulv	0/136 (0.0)	NE (NE, NE)	0.100	7.31E7	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	3.23E7	(0.00, NE)
1	No	Placebo qd + Fulv	14/127 (11.0)	NE (NE, NE)	0.100	7.31E7	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 42 (7.1)	NE (NE, NE)	<0.001	3.06E7	(0.00, NE)
0	0	Placebo qd + Fulv	0/113 (0.0)	NE (NE, NE)	0.005	1.09E8	(0.00, NE)
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 57 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	3.06E7	(0.00, NE)
1	0	Placebo qd + Fulv	11/112 (9.8)	NE (NE, NE)	0.005	1.09E8	(0.00, NE)
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 56 (10.7)	NE (NE, NE)	0.005	1.09E8	(0.00, NE)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT: Hyperglycaemia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	0/ 70 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	7/ 68 (10.3)	NE (NE, NE)	0.005	8.97E7	(0.00, NE)
	First Line Endocrine Sensitive	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)	0.177	7.44E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)	0.298	8.74E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	7/ 41 (17.1)	NE (616, NE)	0.005	9.17E7	(0.00, NE)
Endocrine status	Primary resistant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant	0/127 (0.0)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT: Hyperglycaemia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
Primary resistant	2/ 23 (8.7)	NE (NE, NE)		0.187	7.06E7	(0.00, NE)
	12/119 (10.1)	NE (NE, NE)		<0.001	3.23E7	(0.00, NE)
Secondary resistant	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)		0.177	7.44E7	(0.00, NE)
Sensitive	0/131 (0.0)	NE (NE, NE)				
Both positive	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				
Positive Negative	14/118 (11.9)	NE (NE, NE)		<0.001	3.5E7	(0.00, NE)
Both positive	2/ 46 (4.3)	NE (NE, NE)		0.168	7.64E7	(0.00, NE)
Positive Negative	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)				
Adjuvant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)				
No Prior Use	0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)				
Adjuvant	9/ 78 (11.5)	NE (NE, NE)		0.002	3.14E7	(0.00, NE)
	2/ 24 (8.3)	NE (NE, NE)		0.192	6.92E7	(0.00, NE)
No Prior Use	6/ 67 (9.0)	NE (NE, NE)		0.009	9.42E7	(0.00, NE)
First Line	0/ 89 (0.0)	NE (NE, NE)				
	0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)				
Second Line	9/ 88 (10.2)	NE (NE, NE)		0.002	3.19E7	(0.00, NE)
First Line	8/ 79 (10.1)	NE (NE, NE)		0.005	2.94E7	(0.00, NE)
Second Line	0/118 (0.0)	NE (NE, NE)				
No	0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)				
Yes						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT: Hyperglycaemia

Subgroup			Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time	Log-rank	Cox model
					CI)	test [a]	[a]
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of lung Metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/120 (10.0)	NE (NE, NE)	<0.001	2.98E7	(0.00, NE)
	Yes	Placebo qd + Fulv	5/ 49 (10.2)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/103 (0.0)	NE (NE, NE)	0.017	3.42E7	(0.00, NE)
	Yes	Placebo qd + Fulv	0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/112 (8.9)	NE (NE, NE)	0.002	2.78E7	(0.00, NE)
	Yes	Placebo qd + Fulv	7/ 57 (12.3)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/112 (0.0)	NE (NE, NE)	0.003	3.73E7	(0.00, NE)
	>= 3	Placebo qd + Fulv	0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/121 (10.7)	NE (NE, NE)	<0.001	2.83E7	(0.00, NE)
	>= 3	Placebo qd + Fulv	4/ 48 (8.3)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)	0.025	3.78E7	(0.00, NE)
	Exon 9	Placebo qd + Fulv	0/ 77 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/ 92 (15.2)	NE (NE, NE)	<0.001	2.72E7	(0.00, NE)
	Exon 9	Placebo qd + Fulv	2/ 68 (2.9)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)	0.156	8.22E7	(0.00, NE)
	E545X	Placebo qd + Fulv	0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	H1047X	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)	0.205	6.73E7	(0.00, NE)
	E542K	Placebo qd + Fulv	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	E545X	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 45 (4.4)	NE (NE, NE)	<0.001	2.72E7	(0.00, NE)
	H1047X	Placebo qd + Fulv	14/ 92 (15.2)	NE (NE, NE)			

PT: Hyperglycaemia

Subgroup		Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/131 (0.0)	NE (NE, NE)	0.168	7.64E7	(0.00, NE)
Prior Tamoxifen Use	Negative	Placebo qd + Fulv	2/ 46 (4.3)	NE (NE, NE)	<0.001	3.44E7	(0.00, NE)
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	15/120 (12.5)	NE (NE, NE)	<0.001	3.36E7	(0.00, NE)
PTEN loss of expression	No	Placebo qd + Fulv	0/110 (0.0)	NE (NE, NE)	0.184	7.14E7	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 61 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	2.93E7	(0.00, NE)
Race Group 1	No	Placebo qd + Fulv	15/109 (13.8)	NE (NE, NE)	0.221	1.3E8	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 60 (3.3)	NE (NE, NE)	0.042	8.35E7	(0.00, NE)
Region 1	Asian	Placebo qd + Fulv	0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)	0.027	1.09E8	(0.00, NE)
	Other White Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)	0.004	2.79E7	(0.00, NE)
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	0/108 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 34 (11.8)	NE (616, NE)			
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	4/ 17 (23.5)	NE (42.0, NE)			
	Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/117 (7.7)	NE (NE, NE)			
Region 1	Other White Asia	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT: Hyperglycaemia

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	Latin America	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)			
	North America	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Asia	Alpelisib 4/ 32 (12.5)	NE (616, NE)	0.041	8.38E7	(0.00, NE)
		300mg qd + Fulv				
	Europe	9/ 86 (10.5)	NE (NE, NE)	0.002	3.15E7	(0.00, NE)
	Latin America	3/ 14 (21.4)	NE (34.0, NE)	0.066	1.04E8	(0.00, NE)
	North America	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other	1/ 18 (5.6)	NE (NE, NE)	0.480	4.71E7	(0.00, NE)
Prior inhibitor	CDK4/6 No prior use	Placebo qd + 0/160 (0.0)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	Prior use	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	Alpelisib 17/160 (10.6)	NE (NE, NE)	<0.001	3.12E7	(0.00, NE)
		300mg qd + Fulv				
Lung and/or Liver metastases	Prior use Absent	Placebo qd + 0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	Present	0/ 85 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Absent	Alpelisib 7/ 85 (8.2)	NE (NE, NE)	0.008	2.98E7	(0.00, NE)
		300mg qd + Fulv				
Visceral disease	Present	10/ 84 (11.9)	NE (NE, NE)	<0.001	3.22E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + 0/ 72 (0.0)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	Yes	0/ 99 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 6/ 76 (7.9)	NE (NE, NE)	0.018	2.77E7	(0.00, NE)
		300mg qd + Fulv				
	Yes	11/ 93 (11.8)	NE (NE, NE)	<0.001	3.36E7	(0.00, NE)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

[1] Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

[2] Both Log-rank test and Cox PH model are stratified as per Prior CDK4/6 inhibitor and Lung and/or Liver metastases.

[3] Hazard Ratio and its 95% CI for Alpelisib 300mg versus Placebo based on Wald test from Cox regression model.

Two sided p-value based on Log-rank test is reported.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t114_11i.sas@@/main/2 06AUG20:13:23

Final

4.7.8.7.7 Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: 3. Datenschnitt

Table 11.3-1.i
Time to first GI toxicity by treatment in subgroup i
(Safety Set, PIK3CA mutant cohort)

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age (<65 Years/=65 Years)	<65	Placebo qd + 30/ 88 (34.1)	NE (11.4, NE)			
	>=65	Fulv	22/ 83 (26.5)			
Bone lesions only	<65	Alpelisib 300mg qd + Fulv	71/ 95 (74.7)	1.4 (0.3, 2.2)	<0.001	3.19 (2.07, 4.94)
	>=65	Placebo qd + Fulv	58/ 74 (78.4)	0.5 (0.3, 1.3)	<0.001	4.62 (2.80, 7.60)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	99/127 (78.0)	0.5 (0.3, 1.3)	<0.001	4.74 (3.22, 6.99)
	Yes	Placebo qd + Fulv	15/ 35 (42.9)	NE (2.8, NE)		
ECOG performance status	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	30/ 42 (71.4)	1.8 (0.5, 3.8)	0.007	2.30 (1.23, 4.29)
	1	Placebo qd + Fulv	34/113 (30.1)	NE (17.8, NE)		
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	18/ 57 (31.6)	NE (NE, NE)	<0.001	4.42 (2.92, 6.71)
Endocr. Status & Line of Therapy	1	Placebo qd + Fulv	44/ 56 (78.6)	1.0 (0.3, 2.8)	<0.001	3.13 (1.78, 5.49)
	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	22/ 70 (31.4)	NE (NE, NE)		
	First Line Endocrine Sensitive	Placebo qd + Fulv	2/ 19 (10.5)	NE (NE, NE)		
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/ 23 (30.4)	17.8 (11.4, NE)	<0.001	3.25 (1.96, 5.41)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	Placebo qd + Fulv	14/ 45 (31.1)	NE (8.1, NE)		
	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	52/ 68 (76.5)	0.6 (0.3, 1.5)	<0.001	3.25 (1.96, 5.41)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Endocrine Status	First Line Endocrine Sensitive	15/ 20 (75.0)	2.0 (0.4, 8.5)	<0.001	22.62	(2.94, 174.16)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	18/ 24 (75.0)	0.8 (0.2, 6.5)	0.002	4.01	(1.56, 10.28)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	36/ 41 (87.8)	0.3 (0.2, 0.8)	<0.001	7.13	(3.54, 14.34)
	Primary resistant	12/ 22 (54.5)	1.8 (0.4, NE)			
	Secondary resistant Sensitive	38/127 (29.9)	NE (17.8, NE)			
	Primary resistant	2/ 19 (10.5)	NE (NE, NE)			
Estr. & Progest. receptor status	Primary resistant	15/ 23 (65.2)	0.5 (0.2, NE)	0.708	1.17	(0.53, 2.59)
	Secondary resistant Sensitive	94/119 (79.0)	0.5 (0.3, 1.3)	<0.001	4.20	(2.86, 6.16)
	Both positive	15/ 20 (75.0)	2.0 (0.4, 8.5)	<0.001	22.62	(2.94, 174.16)
	Positive Negative	45/131 (34.4)	NE (17.8, NE)			
	Both positive	7/ 38 (18.4)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative	92/118 (78.0)	0.9 (0.3, 1.5)	<0.001	3.71	(2.56, 5.38)
Prior chemotherapy use	Both positive	34/ 46 (73.9)	0.7 (0.3, 1.8)	<0.001	6.53	(2.70, 15.75)
	Adjuvant	26/ 83 (31.3)	NE (13.5, NE)			
	Neoadjuvant No Prior Use	6/ 22 (27.3)	NE (2.3, NE)			
	Adjuvant	19/ 65 (29.2)	NE (19.3, NE)			
	Neoadjuvant No Prior Use	59/ 78 (75.6)	1.0 (0.4, 2.0)	<0.001	3.55	(2.21, 5.70)
	Second Line	15/ 24 (62.5)	1.5 (0.4, NE)	0.043	2.58	(0.99, 6.77)
Line of adv. anti-cancer treatment	First Line	55/ 67 (82.1)	0.3 (0.3, 1.4)	<0.001	5.88	(3.31, 10.45)
	Second Line	24/ 89 (27.0)	NE (NE, NE)			
		27/ 81 (33.3)	NE (11.4, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup		Treatment	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of liver metastases	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	67/ 88 (76.1)	1.2 (0.4, 1.8)	<0.001	3.99	(2.48, 6.40)
	Second Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	61/ 79 (77.2)	0.4 (0.3, 1.4)	<0.001	4.52	(2.80, 7.28)
	No	Placebo qd + Fulv	39/118 (33.1)	NE (17.8, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/ 53 (24.5)	NE (NE, NE)	<0.001	3.76	(2.57, 5.52)
Presence of lung metastases	No	Placebo qd + Fulv	37/103 (35.9)	NE (11.4, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	38/ 49 (77.6)	0.3 (0.2, 1.3)	<0.001	4.49	(2.36, 8.52)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	87/112 (77.7)	1.2 (0.4, 1.7)	<0.001	3.27	(2.22, 4.83)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	42/ 57 (73.7)	0.5 (0.3, 4.2)	<0.001	5.83	(3.15, 10.78)
PIK4CA Mutation location	by Exon 20	Placebo qd + Fulv	24/ 80 (30.0)	NE (NE, NE)			
	Exon 9 Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	72/ 92 (78.3)	0.5 (0.3, 1.4)	<0.001	4.65	(2.83, 7.62)
PIK3CA Mutation	Exon 9 E542K	Placebo qd + Fulv	49/ 68 (72.1)	1.7 (0.5, 3.7)	<0.001	3.42	(2.07, 5.63)
	E545X	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/ 43 (27.9)	NE (17.8, NE)			
	H1047X	Alpelisib 300mg qd + Fulv	24/ 80 (30.0)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/ 20 (60.0)	6.5 (0.3, 8.5)	0.160	1.87	(0.77, 4.56)
Progesterone receptor status	E545X H1047X	Alpelisib 300mg qd + Fulv	34/ 45 (75.6)	1.3 (0.4, 2.5)	<0.001	4.34	(2.22, 8.47)
	Negative	Placebo qd + Fulv	7/ 38 (18.4)	NE (NE, NE)	<0.001	4.65	(2.83, 7.62)
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	45/131 (34.4)	NE (17.8, NE)			
	Negative	Alpelisib 300mg qd + Fulv	34/ 46 (73.9)	0.7 (0.3, 1.8)	<0.001	6.53	(2.70, 15.75)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup				Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Prior Tamoxifen use	Positive	Placebo	qd + Fulv	92/120 (76.7)	1.0 (0.3, 1.6)	<0.001	3.61	(2.49, 5.23)
	No			33/110 (30.0)	NE (19.3, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	19/ 61 (31.1)	NE (11.4, NE)	<0.001	4.56	(2.99, 6.95)
	No			85/109 (78.0)	0.5 (0.3, 1.4)			
PTEN loss of expression	Yes	Placebo	qd + Fulv	44/ 60 (73.3)	1.4 (0.4, 3.8)	<0.001	3.26	(1.87, 5.68)
	No			48/156 (30.8)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	3/ 14 (21.4)	NE (11.4, NE)	<0.001	3.97	(2.82, 5.58)
	No			124/163 (76.1)	0.9 (0.4, 1.5)			
Race	Yes	Placebo	qd + Fulv	5/ 6 (83.3)	1.1 (0.2, 27.3)	0.055	5.43	(0.83, 35.74)
	No			124/163 (76.1)	0.9 (0.4, 1.5)			
	Asian	Placebo	qd + Fulv	6/ 40 (15.0)	NE (NE, NE)	<0.001	12.05	(4.52, 32.10)
				Black or African American	3/ 3 (100)			
	Other	7/ 20 (35.0)	NE (0.5, NE)	0.002	4.74	(1.70, 13.27)		
	White	36/108 (33.3)	NE (11.4, NE)					
	Asian	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	27/ 34 (79.4)	0.4 (0.2, 2.2)	<0.001	12.05	(4.52, 32.10)
				Black or African American	0/ 1 (0.0)			
Other	14/ 17 (82.4)	0.5 (0.0, 2.8)	0.002	4.74	(1.70, 13.27)			
White	88/117 (75.2)	1.3 (0.4, 1.8)						
Region	Asia	Placebo	qd + Fulv	5/ 38 (13.2)	NE (NE, NE)	<0.001	3.24	(2.18, 4.80)
	Europe			27/ 86 (31.4)	NE (19.3, NE)			
	Latin America	5/ 17 (29.4)	NE (5.7, NE)	<0.001	14.49	(4.91, 42.74)		
	North America	12/ 24 (50.0)	13.5 (1.4, NE)					
	Other	3/ 6 (50.0)	17.8 (0.1, 17.8)	<0.001	14.49	(4.91, 42.74)		
	Asia	Alpelisib 300mg	25/ 32 (78.1)				0.5 (0.2, 3.8)	
	Europe	63/ 86 (73.3)	1.4 (0.4, 2.5)	<0.001	3.13	(1.98, 4.93)		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup				Log-rank test [a]		Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]				
	Latin America	10/ 14 (71.4)	3.8 (0.9, 27.3)	0.051	2.96	(0.95, 9.15)	
	North America	17/ 19 (89.5)	0.3 (0.2, 1.2)	<0.001	4.39	(1.81, 10.68)	
	Other	14/ 18 (77.8)	0.2 (0.1, 1.4)	0.134	3.15	(0.65, 15.17)	
Prior CDK4/6 inhibitor	No prior use	Placebo qd + Fulv	47/160 (29.4)	NE (NE, NE)			
		Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 11 (45.5)	NE (0.3, NE)	<0.001	4.03	(2.87, 5.68)
	Prior use	9/ 9 (100)	0.1 (0.0, 4.6)	0.047	3.19	(0.97, 10.50)	
Presence of lung and/or liver metastases	Absent	Placebo qd + Fulv	32/ 86 (37.2)	NE (8.1, NE)			
	Present	Alpelisib 300mg qd + Fulv	20/ 85 (23.5)	NE (NE, NE)	<0.001	3.26	(2.12, 5.00)
Visceral disease	No	Placebo qd + Fulv	66/ 85 (77.6)	1.2 (0.4, 1.8)	<0.001	5.12	(3.07, 8.54)
		Alpelisib 300mg qd + Fulv	63/ 84 (75.0)	0.5 (0.3, 1.4)	<0.001	2.98	(1.88, 4.72)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	28/ 72 (38.9)	NE (8.1, NE)	<0.001	5.06	(3.15, 8.11)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	24/ 99 (24.2)	NE (NE, NE)	<0.001	2.98	(1.88, 4.72)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	58/ 76 (76.3)	1.4 (0.4, 2.0)	<0.001	2.98	(1.88, 4.72)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	71/ 93 (76.3)	0.5 (0.3, 1.3)	<0.001	5.06	(3.15, 8.11)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.

[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.

[c] Hazard Ratio of Alpelisib combination versus reference placebo arm

[d] Based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t113_01i.sas@@/main/1 05AUG20:13:35

Final

Table 11.3-2.i
Time to first grade 3/4 AESI GI toxicity by treatment in subgroup i
(Safety Set, PIK3CA mutant cohort)

Subgroup	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age (<65 Years/=65 Years)	<65	Placebo qd + 1/ 88 (1.1)	NE (NE, NE)			
	>=65	Fulv	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)		
	<65	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 95 (6.3)	NE (NE, NE)	0.094	5.10 (0.61, 42.52)
Age (<75 Years/=75 Years)	>=65	Placebo qd + 10/ 74 (13.5)	NE (NE, NE)	0.001	8.48E7	(0.00, NE)
	<75	Fulv	1/145 (0.7)	NE (NE, NE)		
	>=75	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/149 (8.1)	NE (NE, NE)	0.006	10.14 (1.32, 78.22)
Bone lesions only	>=75	Placebo qd + 4/ 20 (20.0)	NE (5.5, NE)	0.016	1.32E8	(0.00, NE)
	No	Fulv	0/136 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 35 (2.9)	NE (NE, NE)	<0.001	2.89E7 (0.00, NE)
ECOG performance status	No	Placebo qd + 3/ 42 (7.1)	NE (NE, NE)	0.388	2.61	(0.27, 25.11)
	Yes	Fulv	1/113 (0.9)	NE (NE, NE)		
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 57 (0.0)	NE (NE, NE)	0.045	6.47 (0.79, 52.63)
Endocr. Status & Line of Therapy	0	Placebo qd + 9/ 56 (16.1)	NE (NE, NE)	0.003	9.17E7	(0.00, NE)
	1	Fulv	0/ 70 (0.0)	NE (NE, NE)		
	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)		
	First Line Endocrine Sensitive		0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)	--	--	
Second Line (progression following metastatic treatment only)					
First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv 7/ 68 (10.3)	NE (NE, NE)	0.009	7.83E7	(0.00, NE)
First Line Endocrine Sensitive	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)	0.203	6.76E7	(0.00, NE)
Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	4/ 24 (16.7)	NE (9.2, NE)	0.059	7.82E7	(0.00, NE)
Second Line (progression following metastatic treatment only)	3/ 41 (7.3)	NE (NE, NE)	0.052	1.06E8	(0.00, NE)
Endocrine Status					
Primary resistant	Placebo qd + Fulv 0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
Secondary resistant	1/127 (0.8)	NE (NE, NE)			
Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv 0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
Secondary resistant	12/119 (10.1)	NE (NE, NE)	0.002	12.57	(1.63, 96.74)
Estr. & Progest. receptor status					
Sensitive	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)	0.203	6.76E7	(0.00, NE)
Both positive	Placebo qd + Fulv 1/131 (0.8)	NE (NE, NE)			
Positive Negative	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv 9/118 (7.6)	NE (NE, NE)	0.010	9.35	(1.18, 73.89)
Prior chemotherapy use					
Positive Negative	6/ 46 (13.0)	NE (NE, NE)	0.049	6.46E7	(0.00, NE)
Adjuvant	Placebo qd + Fulv 1/ 83 (1.2)	NE (NE, NE)			
Neoadjuvant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
No Prior Use	0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)			
Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv 10/ 78 (12.8)	NE (NE, NE)	0.012	8.94	(1.13, 70.65)
Line of adv. anti-cancer treatment					
Neoadjuvant	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)			
No Prior Use	6/ 67 (9.0)	NE (NE, NE)	0.005	1.14E8	(0.00, NE)
First Line	Placebo qd + Fulv 0/ 89 (0.0)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	Second Line	0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)	0.004	2.78E7	(0.00, NE)
	First Line	9/ 88 (10.2)	NE (NE, NE)			
Presence of liver metastases	Second Line	7/ 79 (8.9)	NE (NE, NE)	0.012	7.41E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + 1/118 (0.8)	NE (NE, NE)			
	Yes	0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)	0.007	9.91	(1.27, 77.02)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv 11/120 (9.2)	NE (NE, NE)			
Presence of lung metastases	Yes	5/ 49 (10.2)	NE (15.4, NE)	0.038	7.17E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + 1/103 (1.0)	NE (NE, NE)			
	Yes	0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)	0.012	8.89	(1.14, 69.20)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv 11/112 (9.8)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	Yes	5/ 57 (8.8)	NE (NE, NE)	0.017	3.38E7	(0.00, NE)
	< 3	Placebo qd + 1/112 (0.9)	NE (NE, NE)			
	>= 3	0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)	0.009	9.28	(1.20, 72.06)
	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv 11/121 (9.1)	NE (NE, NE)			
	>= 3	5/ 48 (10.4)	NE (14.5, NE)	0.015	9.61E7	(0.00, NE)
	PIK4CA Mutation by Exon 20 location	Placebo qd + 0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Exon 9	1/ 77 (1.3)	NE (NE, NE)	0.004	2.46E7	(0.00, NE)
	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv 10/ 92 (10.9)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 9	6/ 68 (8.8)	NE (NE, NE)	0.081	5.50	(0.64, 47.22)
	E542K	Placebo qd + 0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E545X	0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	H1047X E542K	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)	0.060	1.68E8	(0.00, NE)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 20 (15.0)	NE (NE, NE)			
	E545X H1047X	3/ 45 (6.7)	NE (NE, NE)	0.114	6.79E7	(0.00, NE)
	Negative	10/ 92 (10.9)	NE (NE, NE)	0.004	2.46E7	(0.00, NE)
Prior Tamoxifen use	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)	0.049	6.46E7	(0.00, NE)
	Positive	1/131 (0.8)	NE (NE, NE)			
	Negative	6/ 46 (13.0)	NE (NE, NE)	0.010	9.21	(1.16, 72.79)
	Positive	9/120 (7.5)	NE (NE, NE)	0.002	3.09E7	(0.00, NE)
PTEN loss of expression	No	0/110 (0.0)	NE (NE, NE)	0.064	5.82	(0.71, 47.71)
	Placebo qd + Fulv	1/ 61 (1.6)	NE (NE, NE)			
	Yes	9/109 (8.3)	NE (NE, NE)	<0.001	14.36	(1.90, 108.38)
	No	16/163 (9.8)	NE (NE, NE)	0.023	1.07E8	(0.00, NE)
Race	Yes	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	0.023	1.07E8	(0.00, NE)
	Asian	0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Black or African American	1/ 3 (33.3)	NE (2.8, NE)	0.130	1.01E8	(0.00, NE)
	Other	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
	White	0/108 (0.0)	NE (NE, NE)	0.023	1.07E8	(0.00, NE)
	Asian	4/ 34 (11.8)	NE (NE, NE)	0.130	1.01E8	(0.00, NE)
Black or African American	0/ 1 (0.0)	NE (NE, NE)	0.130	1.01E8	(0.00, NE)	
Other	2/ 17 (11.8)	NE (NE, NE)	0.130	1.01E8	(0.00, NE)	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup				Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]						
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]					
Region	White	Placebo	qd +	10/117 (8.5)	NE (NE, NE)	0.008	2.41E7	(0.00, NE)					
	Asia			0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)								
	Europe			0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)								
	Latin America			1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)								
	North America			0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)								
	Other			0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)								
Prior CDK4/6 inhibitor	Asia	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	4/ 32 (12.5)	NE (NE, NE)	0.025	1.03E8	(0.00, NE)					
	Europe			7/ 86 (8.1)	NE (NE, NE)								
	Latin America			0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)								
	North America			3/ 19 (15.8)	NE (7.0, NE)								
	Other			2/ 18 (11.1)	NE (7.1, NE)								
	No prior use			Placebo	qd +				1/160 (0.6)	NE (NE, NE)	<0.001	14.43	(1.91, 109.30)
	Prior use								0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use								15/160 (9.4)	NE (NE, NE)			
	Prior use								1/ 9 (11.1)	NE (7.0, NE)			
	Presence of lung and/or liver metastases			Absent	Placebo				qd +	1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE)	0.480	1.28E8
Present		0/ 85 (0.0)	NE (NE, NE)										
Absent		8/ 85 (9.4)	NE (NE, NE)										
Present		8/ 84 (9.5)	NE (NE, NE)										
Visceral disease	No	Placebo	qd +	1/ 72 (1.4)	NE (NE, NE)	0.005	2.92E7	(0.00, NE)					
	Yes			0/ 99 (0.0)	NE (NE, NE)								
	No			7/ 76 (9.2)	NE (NE, NE)								
	Yes			9/ 93 (9.7)	NE (NE, NE)								
	Yes			9/ 93 (9.7)	NE (NE, NE)								

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

stratified log rank test.

[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.

[c] Hazard Ratio of Alpelisib combination versus reference placebo arm

[d] Based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t113_02i.sas@@/main/1 05AUG20:13:36

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 11.3-3.i
Time to first serious AESI GI toxicity by treatment in subgroup i
(Safety Set, PIK3CA mutant cohort)

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age (<65 Years/=65 Years)	<65	Placebo qd + 0/ 88 (0.0)	NE (NE, NE)	0.196	2.51E7	(0.00, NE)
	>=65	Fulv 1/ 83 (1.2)	NE (NE, NE)			
	<65	Alpelisib 300mg qd + Fulv 2/ 95 (2.1)	NE (NE, NE)			
	>=65	3/ 74 (4.1)	NE (NE, NE)			
Age (<75 Years/=75 Years)	<75	Placebo qd + 1/145 (0.7)	NE (NE, NE)	0.248	3.39	(0.38, 30.62)
	>=75	Fulv 0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)			
	<75	Alpelisib 300mg qd + Fulv 4/149 (2.7)	NE (NE, NE)			
	>=75	1/ 20 (5.0)	NE (7.0, NE)			
Bone lesions only	No	Placebo qd + 1/136 (0.7)	NE (NE, NE)	0.258	3.41	(0.35, 32.86)
	Yes	Fulv 0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv 3/127 (2.4)	NE (NE, NE)			
	Yes	2/ 42 (4.8)	NE (NE, NE)			
ECOG performance status	0	Placebo qd + 1/113 (0.9)	NE (NE, NE)	0.560	2.01	(0.18, 22.20)
	1	Fulv 0/ 57 (0.0)	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv 2/112 (1.8)	NE (NE, NE)			
	1	3/ 56 (5.4)	NE (NE, NE)			
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + 1/ 70 (1.4)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	Fulv 0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)	--	--	
Second Line (progression following metastatic treatment only)					
First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv 2/ 68 (2.9)	NE (NE, NE)	0.648	1.74	(0.16, 19.17)
First Line Endocrine Sensitive	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.317	8.04E7	(0.00, NE)
Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)	0.317	24E10	(0.00, NE)
Second Line (progression following metastatic treatment only)	1/ 41 (2.4)	NE (NE, NE)	0.306	8.45E7	(0.00, NE)
Endocrine Status					
Primary resistant	Placebo qd + Fulv 0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
Secondary resistant	1/127 (0.8)	NE (NE, NE)			
Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv 1/ 23 (4.3)	NE (NE, NE)	0.264	1.03E8	(0.00, NE)
Secondary resistant	3/119 (2.5)	NE (NE, NE)	0.324	2.96	(0.31, 28.48)
Estr. & Progest. receptor status					
Sensitive	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.317	8.04E7	(0.00, NE)
Both positive	Placebo qd + Fulv 1/131 (0.8)	NE (NE, NE)			
Positive Negative	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv 4/118 (3.4)	NE (NE, NE)	0.153	4.33	(0.48, 38.75)
Prior chemotherapy use					
Positive Negative Adjuvant	1/ 46 (2.2)	NE (NE, NE)			
Neoadjuvant	Placebo qd + Fulv 0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
No Prior Use	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
Adjuvant	1/ 65 (1.5)	NE (NE, NE)			
Neoadjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv 3/ 78 (3.8)	NE (NE, NE)	0.138	3.27E7	(0.00, NE)
No Prior Use	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)			
	2/ 67 (3.0)	NE (NE, NE)	0.582	1.94	(0.18, 21.39)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup				Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						--	--	--
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Line of treatment	adv. anti-cancer	First Line	Placebo qd + Fulv	1/ 89 (1.1)	NE (NE, NE)			
		Second Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)	0.371	2.70	(0.28, 25.97)
Presence of liver metastases		First Line	Placebo qd + Fulv	3/ 88 (3.4)	NE (NE, NE)	0.214	6.74E7	(0.00, NE)
		Second Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 79 (2.5)	NE (NE, NE)	0.154	4.25	(0.49, 36.90)
Presence of lung metastases		No	Placebo qd + Fulv	1/118 (0.8)	NE (NE, NE)	0.053	2.44E7	(0.00, NE)
		Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)	0.359	0.00	(0.00, NE)
Presence of lung metastases		No	Placebo qd + Fulv	5/120 (4.2)	NE (NE, NE)	0.147	4.32	(0.50, 37.24)
		Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 49 (0.0)	NE (NE, NE)	0.113	3.79E7	(0.00, NE)
Number of metastatic sites		< 3	Placebo qd + Fulv	0/103 (0.0)	NE (NE, NE)			
		>= 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 68 (1.5)	NE (NE, NE)	0.223	2.28E7	(0.00, NE)
PIK4CA Mutation by location		< 3	Placebo qd + Fulv	5/112 (0.9)	NE (NE, NE)	0.113	3.79E7	(0.00, NE)
		>= 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation		Exon 20	Placebo qd + Fulv	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)	0.223	2.28E7	(0.00, NE)
		Exon 9	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 77 (0.0)	NE (NE, NE)	0.113	3.79E7	(0.00, NE)
PIK3CA Mutation		Exon 20	Placebo qd + Fulv	2/ 92 (2.2)	NE (NE, NE)			
		Exon 9	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 68 (4.4)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation		E542K	Placebo qd + Fulv	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)			
		E545X	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation		H1047X	Placebo qd + Fulv	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)			
			Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]			
			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]		
Progesterone receptor status	E542K Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)				
	E545X H1047X Negative	1/ 45 (2.2) 2/ 92 (2.2) 0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE) NE (NE, NE) NE (NE, NE)	0.317 0.223	8.04E7 2.28E7	(0.00, NE) (0.00, NE)	
	Positive	1/131 (0.8)	NE (NE, NE)				
	Negative	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 46 (2.2)	NE (NE, NE)			
Prior Tamoxifen use	Positive	4/120 (3.3)	NE (NE, NE)	0.153	4.33	(0.48, 38.75)	
	No	Placebo qd + Fulv	1/110 (0.9)	NE (NE, NE)			
PTEN loss of expression	Yes	0/ 61 (0.0)	NE (NE, NE)				
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/109 (2.8)	NE (NE, NE)	0.354	2.79	(0.29, 26.79)
	Yes	2/ 60 (3.3)	NE (NE, NE)	0.201	6.81E7	(0.00, NE)	
	No	Placebo qd + Fulv	1/156 (0.6)	NE (NE, NE)			
Race	Yes	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)				
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/163 (3.1)	NE (NE, NE)	0.146	4.33	(0.50, 37.32)
	Yes	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Asian	Placebo qd + Fulv	0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Black or African American	0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Other	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)				
	White	0/108 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 34 (5.9)	NE (NE, NE)	0.093	1.2E8	(0.00, NE)
Black or African American	0/ 1 (0.0)	NE (NE, NE)					
Other	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)	0.232	0.00	(0.00, NE)		
White	3/117 (2.6)	NE (NE, NE)	0.173	2.76E7	(0.00, NE)		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup				Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Region	Asia	Placebo	qd +	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				
		Fulv							
	Europe			1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE)				
	Latin America			0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)				
	North America			0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Other			0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Asia	Alpelisib	300mg	qd + Fulv	2/ 32 (6.3)	NE (NE, NE)	0.093	1.2E8	(0.00, NE)
	Europe			2/ 86 (2.3)	NE (NE, NE)	0.573	1.97	(0.18, 21.71)	
	Latin America			0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)				
	North America			1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)				
Prior CDK4/6 inhibitor	Other			0/ 18 (0.0)	NE (NE, NE)				
	No prior use	Placebo	qd +	1/160 (0.6)	NE (NE, NE)				
		Fulv							
	Prior use	Alpelisib	300mg	qd + Fulv	4/160 (2.5)	NE (NE, NE)	0.187	3.92	(0.44, 35.13)
Presence of lung and/or liver metastases	No prior use			0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Prior use	Placebo	qd +	1/ 9 (11.1)	NE (7.0, NE)	0.480	1.28E8	(0.00, NE)	
	Absent	Fulv		1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE)				
Visceral disease	Present			0/ 85 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Absent	Alpelisib	300mg	qd + Fulv	5/ 85 (5.9)	NE (NE, NE)	0.136	4.47	(0.52, 38.56)
	Present			0/ 84 (0.0)	NE (NE, NE)				
Visceral disease	No	Placebo	qd +	0/ 72 (0.0)	NE (NE, NE)				
		Fulv							
	Yes			1/ 99 (1.0)	NE (NE, NE)				
	No	Alpelisib	300mg	qd + Fulv	5/ 76 (6.6)	NE (NE, NE)	0.042	2.52E7	(0.00, NE)
	Yes			0/ 93 (0.0)	NE (NE, NE)	0.423	0.00	(0.00, NE)	

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the

Alpelisib (Piqray®)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

stratified log rank test.

[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.

[c] Hazard Ratio of Alpelisib combination versus reference placebo arm

[d] Based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t113_03i.sas@@/main/1 05AUG20:13:37

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 11.3-4.i
Time to first AESI 'Hyperglycaemia' by treatment in subgroup i
(Safety Set, PIK3CA mutant cohort)

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age (<65 Years/=65 Years)	<65	Placebo qd + Fulv	10/ 88 (11.4)	NE (NE, NE)		
	>=65		7/ 83 (8.4)	NE (NE, NE)		
	<65	Alpelisib 300mg qd + Fulv	69/ 95 (72.6)	1.0 (0.5, 2.8)	<0.001	10.00 (5.13, 19.50)
	>=65		47/ 74 (63.5)	0.9 (0.3, 4.2)	<0.001	13.66 (5.80, 32.16)
Age (<75 Years/=75 Years)	<75	Placebo qd + Fulv	16/145 (11.0)	NE (NE, NE)		
	>=75		1/ 26 (3.8)	NE (NE, NE)		
	<75	Alpelisib 300mg qd + Fulv	102/149 (68.5)	1.0 (0.5, 2.8)	<0.001	9.47 (5.57, 16.08)
	>=75		14/ 20 (70.0)	0.4 (0.3, 6.5)	<0.001	29.17 (3.76, 226.55)
Bone lesions only	No	Placebo qd + Fulv	14/136 (10.3)	NE (NE, NE)		
	Yes		3/ 35 (8.6)	NE (NE, NE)		
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	88/127 (69.3)	0.8 (0.5, 1.4)	<0.001	10.76 (6.10, 18.98)
	Yes		28/ 42 (66.7)	2.8 (0.5, 6.5)	<0.001	12.54 (3.74, 41.97)
ECOG performance status	0	Placebo qd + Fulv	10/113 (8.8)	NE (NE, NE)		
	1		6/ 57 (10.5)	NE (NE, NE)		
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	75/112 (67.0)	1.4 (0.5, 3.7)	<0.001	11.40 (5.87, 22.15)
	1		40/ 56 (71.4)	0.5 (0.3, 1.3)	<0.001	12.07 (5.04, 28.87)
Endocr. Status & Line of Therapy	& Line of First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + Fulv	7/ 70 (10.0)	NE (NE, NE)		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Endocrine Status	First Line Endocrine Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	3/ 23 (13.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	5/ 45 (11.1)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 47/ 68 (69.1)	1.4 (0.5, 4.6)	<0.001	10.34	(4.64, 23.04)
		300mg qd + Fulv				
	First Line Endocrine Sensitive	15/ 20 (75.0)	0.7 (0.3, 2.8)	<0.001	1.51E8	(0.00, NE)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	16/ 24 (66.7)	0.9 (0.3, 29.6)	<0.001	6.47	(1.86, 22.47)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	31/ 41 (75.6)	0.5 (0.3, 2.7)	<0.001	15.47	(5.34, 44.82)
	Primary resistant	Placebo qd + 3/ 22 (13.6)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
Estr. & Progest. receptor status	Secondary resistant	14/127 (11.0)	NE (NE, NE)			
	Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Primary resistant	Alpelisib 13/ 23 (56.5)	1.0 (0.3, NE)	0.004	5.22	(1.46, 18.66)
		300mg qd + Fulv				
	Secondary resistant	83/119 (69.7)	1.0 (0.5, 2.8)	<0.001	10.14	(5.72, 17.96)
	Sensitive	15/ 20 (75.0)	0.7 (0.3, 2.8)	<0.001	1.51E8	(0.00, NE)
	Both positive	Placebo qd + 14/131 (10.7)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	Positive Negative	3/ 38 (7.9)	NE (NE, NE)			
	Both positive	Alpelisib 78/118 (66.1)	0.6 (0.5, 2.7)	<0.001	9.45	(5.33, 16.75)
	300mg qd + Fulv					
Prior chemotherapy use	Positive Negative	35/ 46 (76.1)	1.2 (0.5, 3.7)	<0.001	16.67	(5.06, 54.87)
	Adjuvant	Placebo qd + 10/ 83 (12.0)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	Neoadjuvant No Prior Use	4/ 22 (18.2)	NE (NE, NE)			
	3/ 65 (4.6)	NE (NE, NE)				
Adjuvant	Alpelisib 56/ 78 (71.8)	1.0 (0.5, 2.8)	<0.001	10.25	(5.05, 20.80)	
	300mg qd + Fulv					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Neoadjuvant		15/ 24 (62.5)	1.6 (0.3, 27.6)	0.007	4.01	(1.33, 12.16)
No Prior Use		45/ 67 (67.2)	0.5 (0.5, 2.8)	<0.001	24.55	(7.58, 79.56)
Line of adv. anti-cancer treatment	First Line	Placebo qd + Fulv	7/ 89 (7.9)	NE (NE, NE)		
	Second Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/ 81 (12.3)	NE (NE, NE)		
	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	62/ 88 (70.5)	1.3 (0.5, 2.8)	<0.001	14.16 (6.44, 31.12)
	Second Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	54/ 79 (68.4)	0.5 (0.5, 2.8)	<0.001	8.89 (4.50, 17.57)
Presence of liver metastases	No	Placebo qd + Fulv	15/118 (12.7)	NE (NE, NE)		
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 53 (3.8)	NE (NE, NE)		
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	82/120 (68.3)	1.0 (0.5, 2.8)	<0.001	8.58 (4.93, 14.93)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	34/ 49 (69.4)	0.9 (0.5, 2.7)	<0.001	28.68 (6.86, 119.87)
Presence of lung metastases	No	Placebo qd + Fulv	11/103 (10.7)	NE (NE, NE)		
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 68 (8.8)	NE (NE, NE)		
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	77/112 (68.8)	1.4 (0.5, 3.7)	<0.001	10.11 (5.35, 19.09)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	39/ 57 (68.4)	0.5 (0.4, 1.0)	<0.001	14.51 (5.71, 36.89)
Number of metastatic sites	< 3	Placebo qd + Fulv	12/112 (10.7)	NE (NE, NE)		
	>= 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 59 (8.5)	NE (NE, NE)		
	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	87/121 (71.9)	1.0 (0.5, 2.8)	<0.001	11.59 (6.30, 21.32)
	>= 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	29/ 48 (60.4)	0.9 (0.3, NE)	<0.001	12.07 (4.23, 34.43)
PIK4CA location	Mutation by Exon 20	Placebo qd + Fulv	9/ 80 (11.3)	NE (NE, NE)		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
PIK3CA Mutation	Exon 9	7/ 77 (9.1)	NE (NE, NE)			
	Exon 20	64/ 92 (69.6)	1.0 (0.5, 1.4)	<0.001	9.76	(4.82, 19.74)
	Exon 9	47/ 68 (69.1)	1.0 (0.5, 3.7)	<0.001	12.96	(5.80, 28.94)
	E542K	Placebo qd + 4/ 29 (13.8)	NE (NE, NE)			
	E545X	3/ 43 (7.0)	NE (NE, NE)			
	H1047X	9/ 80 (11.3)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv 11/ 20 (55.0)	5.5 (0.3, 27.6)	0.002	5.29	(1.66, 16.86)
	E545X	33/ 45 (73.3)	0.9 (0.5, 2.8)	<0.001	26.20	(6.23, 110.26)
Progesterone receptor status	H1047X	64/ 92 (69.6)	1.0 (0.5, 1.4)	<0.001	9.76	(4.82, 19.74)
	Negative	Placebo qd + 3/ 38 (7.9)	NE (NE, NE)			
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv 35/ 46 (76.1)	1.2 (0.5, 3.7)	<0.001	16.67	(5.06, 54.87)
Prior Tamoxifen use	Negative	80/120 (66.7)	0.6 (0.5, 1.6)	<0.001	9.61	(5.43, 17.01)
	No	Placebo qd + 9/110 (8.2)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv 8/ 61 (13.1)	NE (NE, NE)			
PTEN loss of expression	No	80/109 (73.4)	0.5 (0.5, 1.4)	<0.001	16.70	(8.27, 33.74)
	Yes	36/ 60 (60.0)	1.4 (0.5, 29.6)	<0.001	5.57	(2.58, 12.02)
	No	Placebo qd + 17/156 (10.9)	NE (NE, NE)			
PTEN loss of expression	Yes	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv 110/163 (67.5)	1.0 (0.5, 2.8)	<0.001	9.64	(5.77, 16.11)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup				Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]			
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]		
Race	Yes	Placebo qd + Fulv		6/ 6 (100)	0.5 (0.3, 5.5)	<0.001	1.39E9	(0.00, NE)		
	Asian			3/ 40 (7.5)	NE (NE, NE)					
	Black or African American			1/ 3 (33.3)	NE (0.5, NE)					
	Other	White	Alpelisib 300mg qd + Fulv		3/ 20 (15.0)	NE (8.3, NE)	<0.001	17.85	(5.32, 59.85)	
					Asian	10/108 (9.3)				NE (NE, NE)
					Black or African American	26/ 34 (76.5)				0.5 (0.3, 2.8)
					Other	0/ 1 (0.0)				NE (NE, NE)
					Other	13/ 17 (76.5)				0.3 (0.3, 1.0)
					White	77/117 (65.8)				1.4 (0.9, 3.7)
Prior CDK4/6 inhibitor	No prior use	Placebo qd + Fulv		16/160 (10.0)	NE (NE, NE)	<0.001	11.13	(6.57, 18.86)		
	Prior use			1/ 11 (9.1)	NE (NE, NE)					
	No prior use			111/160 (69.4)	1.0 (0.5, 2.7)					
Presence of lung and/or liver metastases	Absent	Placebo qd + Fulv		5/ 9 (55.6)	0.5 (0.3, NE)	0.025	7.93	(0.92, 68.70)		
				Present	12/ 86 (14.0)				NE (NE, NE)	
				Absent	5/ 85 (5.9)				NE (NE, NE)	
Visceral disease	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv		59/ 85 (69.4)	1.4 (0.5, 3.7)	<0.001	7.78	(4.16, 14.55)		
				Present	57/ 84 (67.9)				0.6 (0.5, 1.3)	
				Yes	11/ 72 (15.3)				NE (NE, NE)	
No	Yes	Placebo qd + Fulv		6/ 99 (6.1)	NE (NE, NE)	<0.001	7.00	(3.63, 13.49)		
				No	52/ 76 (68.4)				1.4 (0.5, 5.5)	
				Yes	64/ 93 (68.8)				0.8 (0.5, 1.4)	

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.

[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.

[c] Hazard Ratio of Alpelisib combination versus reference placebo arm

[d] Based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t113_04i.sas@@/main/1 05AUG20:13:38

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 11.3-5.i
Time to first grade 3/4 AESI 'Hyperglycaemia' by treatment in subgroup i
(Safety Set, PIK3CA mutant cohort)

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age (<65 Years/=65 Years)	<65	Placebo qd + Fulv	1/ 88 (1.1)	NE (NE, NE)		
	>=65	Fulv	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)		
	<65	Alpelisib 300mg qd + Fulv	33/ 95 (34.7)	NE (27.6, NE)	<0.001	35.84 (4.90, 262.24)
	>=65		31/ 74 (41.9)	NE (1.9, NE)	<0.001	1.13E8 (0.00, NE)
Age (<75 Years/=75 Years)	<75	Placebo qd + Fulv	1/145 (0.7)	NE (NE, NE)		
	>=75	Fulv	0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)		
	<75	Alpelisib 300mg qd + Fulv	54/149 (36.2)	NE (27.6, NE)	<0.001	62.94 (8.70, 455.07)
	>=75		10/ 20 (50.0)	NE (0.5, NE)	<0.001	1.2E8 (0.00, NE)
Bone lesions only	No	Placebo qd + Fulv	1/136 (0.7)	NE (NE, NE)		
	Yes	Fulv	0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)		
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	50/127 (39.4)	NE (NE, NE)	<0.001	65.61 (9.07, 474.62)
	Yes		14/ 42 (33.3)	NE (7.4, NE)	<0.001	8.11E7 (0.00, NE)
ECOG performance status	0	Placebo qd + Fulv	0/113 (0.0)	NE (NE, NE)		
	1	Fulv	1/ 57 (1.8)	NE (NE, NE)		
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	38/112 (33.9)	NE (27.6, NE)	<0.001	3.49E7 (0.00, NE)
	1		25/ 56 (44.6)	NE (0.9, NE)	<0.001	35.07 (4.73, 259.92)
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + Fulv	1/ 70 (1.4)	NE (NE, NE)		
	First Line Endocrine Sensitive	Fulv	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)		0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank	Cox model [a]	
				test [a]	Hazard	95% CI [d]
				--	--	
				p-value	ratio [c]	
Endocrine Status	Second Line (progression following metastatic treatment only)	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	28/ 68 (41.2)	NE (4.6, NE)	<0.001	36.66 (4.98, 270.01)
	First Line Endocrine Sensitive		8/ 20 (40.0)	NE (0.5, NE)	0.002	1.03E8 (0.00, NE)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)		5/ 24 (20.8)	NE (NE, NE)	0.027	7.94E7 (0.00, NE)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)		19/ 41 (46.3)	7.4 (0.6, NE)	<0.001	1.32E8 (0.00, NE)
	Primary resistant	Placebo qd + Fulv	1/ 22 (4.5)	NE (NE, NE)		
	Secondary resistant		0/127 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Sensitive		0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 23 (26.1)	NE (NE, NE)	0.038	6.98 (0.83, 58.61)
	Secondary resistant		47/119 (39.5)	NE (27.6, NE)	<0.001	4.19E7 (0.00, NE)
Estr. & Progest. receptor status	Sensitive		8/ 20 (40.0)	NE (0.5, NE)	0.002	1.03E8 (0.00, NE)
	Both positive	Placebo qd + Fulv	0/131 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Positive Negative		1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)		
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	47/118 (39.8)	NE (7.4, NE)	<0.001	1.14E8 (0.00, NE)
Prior chemotherapy use	Positive Negative		15/ 46 (32.6)	NE (27.6, NE)	<0.001	14.57 (1.91, 111.27)
	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Neoadjuvant		1/ 22 (4.5)	NE (NE, NE)		
	No Prior Use		0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	28/ 78 (35.9)	NE (7.4, NE)	<0.001	1E8 (0.00, NE)
	Neoadjuvant		10/ 24 (41.7)	27.6 (1.0, NE)	0.007	9.98 (1.27, 78.42)
Line of adv. anti-cancer treatment	No Prior Use		26/ 67 (38.8)	NE (3.0, NE)	<0.001	1.06E8 (0.00, NE)
	First Line	Placebo qd + Fulv	1/ 89 (1.1)	NE (NE, NE)		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank	Cox model [a]	
				test [a]	Hazard	95% CI [d]
				p-value	ratio [c]	
	Second Line	0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line	36/ 88 (40.9)	NE (4.6, NE)	<0.001	45.00	(6.17, 328.46)
Presence of liver metastases	Second Line	28/ 79 (35.4)	NE (NE, NE)	<0.001	1.03E8	(0.00, NE)
	No	1/118 (0.8)	NE (NE, NE)			
Presence of lung metastases	Yes	0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	51.05	(7.03, 370.59)
	No	43/120 (35.8)	NE (27.6, NE)			
Number of metastatic sites	Yes	21/ 49 (42.9)	NE (1.9, NE)	<0.001	4E7	(0.00, NE)
	No	1/103 (1.0)	NE (NE, NE)			
	Yes	0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	43.62	(6.00, 317.25)
	No	40/112 (35.7)	NE (27.6, NE)			
PIK4CA Mutation location	Yes	24/ 57 (42.1)	NE (1.9, NE)	<0.001	4.73E7	(0.00, NE)
	< 3	1/112 (0.9)	NE (NE, NE)			
	>= 3	0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	53.84	(7.43, 390.04)
	< 3	47/121 (38.8)	NE (27.6, NE)			
PIK3CA Mutation	>= 3	17/ 48 (35.4)	NE (4.1, NE)	<0.001	1.16E8	(0.00, NE)
	by Exon 20	1/ 80 (1.3)	NE (NE, NE)			
	Exon 9	0/ 77 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	31.06	(4.24, 227.64)
	Exon 20	31/ 92 (33.7)	NE (NE, NE)			
	Exon 9	29/ 68 (42.6)	27.6 (4.0, NE)	<0.001	1.26E8	(0.00, NE)
	E542K	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E545X	0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	2.4E8	(0.00, NE)
	H1047X	1/ 80 (1.3)	NE (NE, NE)			
	E542K	9/ 20 (45.0)	27.6 (1.1, 27.6)	<0.001	9.72E7	(0.00, NE)
	E545X	18/ 45 (40.0)	NE (0.7, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup				Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]
						p-value	Hazard ratio [c]
	H1047X			31/ 92 (33.7)	NE (NE, NE)	<0.001	31.06 (4.24, 227.64)
Progesterone receptor status	Negative	Placebo	qd +	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)		
		Fulv					
	Positive	Alpelisib		0/131 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Negative	300mg qd + Fulv		15/ 46 (32.6)	NE (27.6, NE)	<0.001	14.57 (1.91, 111.27)
Prior Tamoxifen use	Positive	Placebo	qd +	49/120 (40.8)	NE (4.6, NE)	<0.001	1.13E8 (0.00, NE)
	No	Fulv		1/110 (0.9)	NE (NE, NE)		
	Yes	Alpelisib		0/ 61 (0.0)	NE (NE, NE)		
	No	300mg qd + Fulv		46/109 (42.2)	NE (4.1, NE)	<0.001	59.17 (8.16, 429.13)
PTEN loss of expression	Yes	Placebo	qd +	18/ 60 (30.0)	NE (27.6, NE)	<0.001	8.37E7 (0.00, NE)
	No	Fulv		1/156 (0.6)	NE (NE, NE)		
	Yes	Alpelisib		0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)		
	No	300mg qd + Fulv		62/163 (38.0)	NE (27.6, NE)	<0.001	72.35 (10.03, 521.90)
Race	Yes	Placebo	qd +	2/ 6 (33.3)	NE (0.3, NE)	0.062	1.64E8 (0.00, NE)
	Asian	Fulv		0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Black or African American	Alpelisib		0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Other			0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)		
	White			1/108 (0.9)	NE (NE, NE)		
	Asian	300mg qd + Fulv		13/ 34 (38.2)	NE (0.7, NE)	<0.001	1.13E8 (0.00, NE)
	Black or African American	Placebo	qd +	0/ 1 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Other			10/ 17 (58.8)	1.0 (0.3, NE)	<0.001	1.16E8 (0.00, NE)
	White			41/117 (35.0)	NE (27.6, NE)	<0.001	44.47 (6.12, 323.36)
Region	Asia	Placebo	qd +	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)		
		Fulv					
	Europe			0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Latin America			0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	North America	1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)			
	Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Asia	13/ 32 (40.6)	NE (0.7, NE)	<0.001	1.14E8	(0.00, NE)
	Europe	32/ 86 (37.2)	NE (27.6, NE)	<0.001	9.58E7	(0.00, NE)
	Latin America	9/ 14 (64.3)	1.0 (0.3, NE)	<0.001	1.24E8	(0.00, NE)
	North America	4/ 19 (21.1)	NE (NE, NE)	0.105	5.18	(0.57, 47.06)
Prior CDK4/6 inhibitor	Other	6/ 18 (33.3)	NE (1.9, NE)	0.061	6.03E7	(0.00, NE)
	No prior use	1/160 (0.6)	NE (NE, NE)			
	Prior use	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
Presence of lung and/or liver metastases	No prior use	62/160 (38.8)	NE (27.6, NE)	<0.001	76.91	(10.66, 554.79)
	Prior use	2/ 9 (22.2)	NE (0.3, NE)	0.118	1E8	(0.00, NE)
	Absent	1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE)			
Visceral disease	Present	0/ 85 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Absent	29/ 85 (34.1)	NE (27.6, NE)	<0.001	34.54	(4.70, 253.59)
	Present	35/ 84 (41.7)	NE (1.9, NE)	<0.001	3.9E7	(0.00, NE)
	No	1/ 72 (1.4)	NE (NE, NE)			
	Yes	0/ 99 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	25/ 76 (32.9)	NE (27.6, NE)	<0.001	27.93	(3.78, 206.23)
	Yes	39/ 93 (41.9)	NE (3.0, NE)	<0.001	4.11E7	(0.00, NE)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.

[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.

[c] Hazard Ratio of Alpelisib combination versus reference placebo arm

[d] Based on a Wald test from Cox regression model.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 11.3-6.i
Time to first serious AESI 'Hyperglycaemia' by treatment in subgroup i
(Safety Set, PIK3CA mutant cohort)

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age (<65 Years/=65 Years)	<65	Placebo qd + 0/ 88 (0.0)	NE (NE, NE)	0.008	3.04E7	(0.00, NE)
	>=65	Fulv 0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
	<65	Alpelisib 300mg qd + Fulv 7/ 95 (7.4)	NE (NE, NE)			
	>=65	11/ 74 (14.9)	NE (NE, NE)			
Age (<75 Years/=75 Years)	<75	Placebo qd + 0/145 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	2.99E7	(0.00, NE)
	>=75	Fulv 0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)			
	<75	Alpelisib 300mg qd + Fulv 13/149 (8.7)	NE (NE, NE)			
	>=75	5/ 20 (25.0)	NE (1.1, NE)			
Bone lesions only	No	Placebo qd + 0/136 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	7.31E7	(0.00, NE)
	Yes	Fulv 0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv 15/127 (11.8)	NE (NE, NE)			
	Yes	3/ 42 (7.1)	NE (NE, NE)			
ECOG performance status	0	Placebo qd + 0/113 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	3.07E7	(0.00, NE)
	1	Fulv 0/ 57 (0.0)	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv 12/112 (10.7)	NE (NE, NE)			
	1	6/ 56 (10.7)	NE (NE, NE)			
Endocr. Status & Line of First Line Endocrine Resistant Therapy		Placebo qd + 0/ 70 (0.0)	NE (NE, NE)	0.005	1.09E8	(0.00, NE)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Endocrine Status	First Line Endocrine Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)				
	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 68 (11.8)	NE (NE, NE)	0.003	9.19E7	(0.00, NE)
	First Line Endocrine Sensitive		2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)	0.177	7.44E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)		1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)	0.298	8.74E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)		7/ 41 (17.1)	NE (20.2, NE)	0.005	9.17E7	(0.00, NE)
	Primary resistant	Placebo qd + Fulv	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant Sensitive		0/127 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)	0.187	7.06E7	(0.00, NE)
Estr. & Progest. receptor status	Secondary resistant		13/119 (10.9)	NE (NE, NE)	<0.001	3.27E7	(0.00, NE)
	Sensitive		2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)	0.177	7.44E7	(0.00, NE)
	Both positive	Placebo qd + Fulv	0/131 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	3.54E7	(0.00, NE)
Prior chemotherapy use	Positive Negative		2/ 46 (4.3)	NE (NE, NE)	0.168	7.64E7	(0.00, NE)
	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant No Prior Use		0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)			
		0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/ 78 (12.8)	NE (NE, NE)	0.001	3.16E7	(0.00, NE)
	Neoadjuvant		2/ 24 (8.3)	NE (NE, NE)	0.192	6.92E7	(0.00, NE)
	No Prior Use		6/ 67 (9.0)	NE (NE, NE)	0.009	9.42E7	(0.00, NE)
Line of adv. anti-cancer treatment	First Line	Placebo qd + Fulv	0/ 89 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/ 88 (11.4)	NE (NE, NE)	<0.001	3.25E7	(0.00, NE)
	Second Line		8/ 79 (10.1)	NE (NE, NE)	0.005	2.94E7	(0.00, NE)
Presence of liver metastases	No	Placebo qd + Fulv	0/118 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/120 (10.0)	NE (NE, NE)	<0.001	2.98E7	(0.00, NE)
	No		6/ 49 (12.2)	NE (NE, NE)	0.008	3.47E7	(0.00, NE)
Presence of lung metastases	No	Placebo qd + Fulv	0/103 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/112 (8.9)	NE (NE, NE)	0.002	2.78E7	(0.00, NE)
	No		8/ 57 (14.0)	NE (NE, NE)	0.002	3.78E7	(0.00, NE)
Number of metastatic sites	< 3	Placebo qd + Fulv	0/112 (0.0)	NE (NE, NE)			
	>= 3		0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)			
	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/121 (10.7)	NE (NE, NE)	<0.001	2.83E7	(0.00, NE)
	>= 3		5/ 48 (10.4)	NE (NE, NE)	0.012	3.8E7	(0.00, NE)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup				Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI [d]
PIK4CA location	Mutation by Exon 20	Placebo Fulv	qd +	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)			
		Alpelisib 300mg qd + Fulv		0/ 77 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	2.72E7	(0.00, NE)
	Exon 20		14/ 92 (15.2)	NE (NE, NE)	0.072	8.79E7	(0.00, NE)	
PIK3CA Mutation	E542K	Placebo Fulv	qd +	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)			
		Alpelisib 300mg qd + Fulv		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)	0.157	2.08E8	(0.00, NE)
	E545X H1047X E542K		0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)	0.205	6.73E7	(0.00, NE)	
	E545X H1047X		1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	<0.001	2.72E7	(0.00, NE)	
Progesterone receptor status	Negative	Placebo Fulv	qd +	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
		Alpelisib 300mg qd + Fulv		0/131 (0.0)	NE (NE, NE)	0.168	7.64E7	(0.00, NE)
	Positive		2/ 46 (4.3)	NE (NE, NE)	<0.001	3.48E7	(0.00, NE)	
Prior Tamoxifen use	No	Placebo Fulv	qd +	0/110 (0.0)	NE (NE, NE)			
		Alpelisib 300mg qd + Fulv		0/ 61 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	3.36E7	(0.00, NE)
	Yes		15/109 (13.8)	NE (NE, NE)	0.105	7.11E7	(0.00, NE)	
PTEN loss of expression	No	Placebo Fulv	qd +	0/156 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes			3/ 60 (5.0)	NE (NE, NE)			
				0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)			

Subgroup				Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Race	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv		17/163 (10.4)	NE (NE, NE)	<0.001	2.94E7	(0.00, NE)
	Yes			1/ 6 (16.7)	NE (0.3, NE)	0.221	1.3E8	(0.00, NE)
	Asian	Placebo qd + Fulv		0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Black or African American			0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other			0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
	White			0/108 (0.0)	NE (NE, NE)			
Region	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv		4/ 34 (11.8)	NE (20.2, NE)	0.042	8.35E7	(0.00, NE)
	Black or African American			0/ 1 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other			4/ 17 (23.5)	NE (1.4, NE)	0.027	1.09E8	(0.00, NE)
	White			10/117 (8.5)	NE (NE, NE)	0.002	2.82E7	(0.00, NE)
	Asia	Placebo qd + Fulv		0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Europe			0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Latin America			0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)			
	North America			0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other			0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv		4/ 32 (12.5)	NE (20.2, NE)	0.041	8.38E7	(0.00, NE)
Prior CDK4/6 inhibitor	Europe			10/ 86 (11.6)	NE (NE, NE)	0.001	3.19E7	(0.00, NE)
	Latin America			3/ 14 (21.4)	NE (1.1, NE)	0.066	1.04E8	(0.00, NE)
	North America			0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other			1/ 18 (5.6)	NE (NE, NE)	0.480	4.71E7	(0.00, NE)
Prior CDK4/6 inhibitor	No prior use	Placebo qd + Fulv		0/160 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Prior use			0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			

Subgroup				Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						--	--	--
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of lung and/or liver metastases	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv		18/160 (11.3)	NE (NE, NE)	<0.001	3.14E7	(0.00, NE)
	Prior use			0/ 9 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Absent	Placebo qd + Fulv		0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Present			0/ 85 (0.0)	NE (NE, NE)			
Visceral disease	Absent	Alpelisib 300mg qd + Fulv		7/ 85 (8.2)	NE (NE, NE)	0.008	2.98E7	(0.00, NE)
	Present			11/ 84 (13.1)	NE (NE, NE)	<0.001	3.25E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv		0/ 72 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes			0/ 99 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv		6/ 76 (7.9)	NE (NE, NE)	0.018	2.77E7	(0.00, NE)
	Yes			12/ 93 (12.9)	NE (NE, NE)	<0.001	3.38E7	(0.00, NE)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.

[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.

[c] Hazard Ratio of Alpelisib combination versus reference placebo arm

[d] Based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t113_06i.sas@@/main/1 05AUG20:13:40

Final

Table 11.3-7.i
Time to first AESI 'Rash' by treatment in subgroup i
(Safety Set, PIK3CA mutant cohort)

Subgroup	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank	Cox model [a]		
			test [a]	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
			p-value			
Age (<65 Years/=65 Years)	<65	Placebo qd + 8/ 88 (9.1)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	>=65	7/ 83 (8.4)	NE (NE, NE)			
	<65	Alpelisib 53/ 95 (55.8)	1.9 (0.7, NE)	<0.001	8.51	(4.03, 17.97)
Age (<75 Years/=75 Years)	>=65	300mg qd + Fulv 47/ 74 (63.5)	0.5 (0.5, 5.6)	<0.001	11.32	(5.09, 25.17)
	<75	Placebo qd + 14/145 (9.7)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	>=75	1/ 26 (3.8)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	<75	Alpelisib 86/149 (57.7)	1.4 (0.5, 9.5)	<0.001	8.52	(4.83, 15.02)
	>=75	300mg qd + Fulv 14/ 20 (70.0)	0.5 (0.4, 5.6)	<0.001	26.67	(3.47, 205.22)
	No	Placebo qd + 10/136 (7.4)	NE (NE, NE)			
		Fulv				
	Yes	5/ 35 (14.3)	NE (27.5, NE)			
	No	Alpelisib 73/127 (57.5)	1.2 (0.5, 9.5)	<0.001	11.38	(5.86, 22.10)
		300mg qd + Fulv				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank	Cox model [a]			
			test [a]	Hazard ratio [c]	95% CI [d]		
			--	--			
			p-value				
ECOG performance status	Yes 0	27/ 42 (64.3)	0.5 (0.4, 10.9)	<0.001	6.60	(2.53, 17.24)	
	Placebo qd + Fulv	13/113 (11.5)	NE (NE, NE)				
	1	2/ 57 (3.5)	NE (NE, NE)				
	0	71/112 (63.4)	0.6 (0.5, 2.5)	<0.001	8.32	(4.59, 15.08)	
	Alpelisib 300mg qd + Fulv						
	1	29/ 56 (51.8)	3.8 (0.6, NE)	<0.001	21.25	(5.03, 89.89)	
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + Fulv	5/ 70 (7.1)	NE (23.5, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive		1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)		1/ 23 (4.3)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)		7/ 45 (15.6)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	38/ 68 (55.9)	2.6 (0.5, NE)	<0.001	11.94	(4.67, 30.55)
	First Line Endocrine Sensitive		13/ 20 (65.0)	0.5 (0.4, NE)	<0.001	17.27	(2.25, 132.80)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)		13/ 24 (54.2)	1.0 (0.4, NE)	<0.001	15.62	(2.03, 119.89)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)		27/ 41 (65.9)	0.5 (0.4, 9.5)	<0.001	6.78	(2.78, 16.54)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup				Events/N (%)		Median Time (95% CI) (months) [b]		Log-rank test [a]	Cox model [a]	
								p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Endocrine Status	Primary resistant	Placebo	qd +	2/ 22 (9.1)	23.5	(23.5,	0.001	13.56	(1.73, 106.06)	
		Fulv			NE)					
	Secondary resistant		12/127 (9.4)	NE	(NE, NE)					
	Sensitive		1/ 19 (5.3)	NE	(NE, NE)					
	Primary resistant	Alpelisib		13/ 23 (56.5)	2.4	(0.5, NE)				
		300mg qd + Fulv								
Secondary resistant			71/119 (59.7)	1.0	(0.5, 8.0)	<0.001	9.35	(5.05, 17.29)		
	Sensitive		13/ 20 (65.0)	0.5	(0.4, NE)	<0.001	17.27	(2.25, 132.80)		
Estr. & Progest. receptor status	Both positive	Placebo	qd +	12/131 (9.2)	NE	(NE, NE)	<0.001	9.87	(5.20, 18.75)	
		Fulv								
	Positive Negative		3/ 38 (7.9)	NE	(NE, NE)					
	Both positive	Alpelisib		67/118 (56.8)	1.9	(0.7, 10.0)				
Positive Negative			29/ 46 (63.0)	0.5	(0.4, 10.9)	<0.001	16.55	(3.92, 69.82)		
	Adjuvant	Placebo	qd +	7/ 83 (8.4)	NE	(27.5, NE)				
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Fulv					<0.001	8.35	(3.73, 18.69)	
		Neoadjuvant		0/ 22 (0.0)	NE	(NE, NE)				
	No Prior Use		8/ 65 (12.3)	NE	(NE, NE)					
	Adjuvant	Alpelisib		40/ 78 (51.3)	5.6	(0.5, NE)				
Neoadjuvant			15/ 24 (62.5)	0.6	(0.4, NE)	<0.001	9.78E7	(0.00, NE)		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank	Cox model [a]	
				test [a]	Hazard	95% CI [d]
				p-value	ratio [c]	
Line of adv. anti-cancer treatment	No Prior Use	45/ 67 (67.2)	1.0 (0.5, 2.5)	<0.001	7.84	(3.67, 16.74)
	First Line	Placebo qd + 6/ 89 (6.7)	NE (NE, NE)			
	Second Line	Fulv 8/ 81 (9.9)	NE (NE, NE)			
Presence of liver metastases	First Line	Alpelisib 51/ 88 (58.0)	1.2 (0.5, 10.9)	<0.001	12.88	(5.50, 30.19)
	Second Line	300mg qd + Fulv 47/ 79 (59.5)	1.0 (0.5, 9.5)	<0.001	10.08	(4.54, 22.41)
	No	Placebo qd + 14/118 (11.9)	NE (NE, NE)			
Presence of lung metastases	Yes	Fulv 1/ 53 (1.9)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 68/120 (56.7)	1.9 (0.5, 10.9)	<0.001	6.84	(3.84, 12.18)
	Yes	300mg qd + Fulv 32/ 49 (65.3)	1.0 (0.5, 8.0)	<0.001	52.66	(7.18, 386.21)
Number of metastatic sites	No	Placebo qd + 10/103 (9.7)	NE (NE, NE)			
	Yes	Fulv 5/ 68 (7.4)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 67/112 (59.8)	1.3 (0.5, 9.5)	<0.001	8.76	(4.50, 17.06)
Number of metastatic sites	Yes	300mg qd + Fulv 33/ 57 (57.9)	1.1 (0.5, NE)	<0.001	14.34	(5.06, 40.66)
	< 3	Placebo qd + 10/112 (8.9)	NE (NE, NE)			
			Fulv			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup			Events/N (%)		Log-rank			
					test [a]	Cox model [a]		
			Median Time (95% CI) (months) [b]		p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
		>= 3		5/ 59 (8.5)	NE (NE, NE)			
		< 3	Alpelisib	69/121 (57.0)	1.9 (0.5, 10.9)	<0.001	8.91	(4.58, 17.32)
			300mg qd + Fulv					
		>= 3		31/ 48 (64.6)	0.5 (0.4, 3.8)	<0.001	19.66	(5.97, 64.77)
PIK4CA	Mutation	by Exon 20	Placebo qd +	9/ 80 (11.3)	NE (NE, NE)			
	location		Fulv					
		Exon 9		5/ 77 (6.5)	NE (NE, NE)			
		Exon 20	Alpelisib	61/ 92 (66.3)	0.5 (0.4, 1.9)	<0.001	9.96	(4.73, 20.95)
			300mg qd + Fulv					
		Exon 9		34/ 68 (50.0)	9.5 (0.7, NE)	<0.001	10.71	(4.17, 27.48)
PIK3CA	Mutation	E542K	Placebo qd +	1/ 29 (3.4)	NE (23.5, NE)			
			Fulv					
		E545X		2/ 43 (4.7)	NE (NE, NE)			
		H1047X		9/ 80 (11.3)	NE (NE, NE)			
		E542K	Alpelisib	8/ 20 (40.0)	NE (0.4, NE)	<0.001	15.88	(1.97, 128.00)
			300mg qd + Fulv					
		E545X		23/ 45 (51.1)	9.5 (0.6, NE)	<0.001	14.25	(3.35, 60.71)
		H1047X		61/ 92 (66.3)	0.5 (0.4, 1.9)	<0.001	9.96	(4.73, 20.95)
Progesterone receptor status	Negative		Placebo qd +	3/ 38 (7.9)	NE (NE, NE)			
			Fulv					
	Positive			12/131 (9.2)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup			Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank	Cox model [a]	
					test [a]		
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Prior Tamoxifen use	Negative	Alpelisib 300mg qd + Fulv	29/ 46 (63.0)	0.5 (0.4, 10.9)	<0.001	16.55	(3.92, 69.82)
	Positive		68/120 (56.7)	1.9 (0.8, 10.0)	<0.001	9.86	(5.20, 18.71)
	No	Placebo qd + Fulv	12/110 (10.9)	NE (NE, NE)			
	Yes		3/ 61 (4.9)	NE (NE, NE)			
PTEN loss of expression	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	65/109 (59.6)	1.0 (0.5, 8.0)	<0.001	7.66	(4.12, 14.24)
	Yes		35/ 60 (58.3)	1.2 (0.5, NE)	<0.001	16.67	(5.11, 54.40)
	No	Placebo qd + Fulv	15/156 (9.6)	NE (NE, NE)			
	Yes		0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)			
Race	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	99/163 (60.7)	1.0 (0.5, 2.6)	<0.001	9.43	(5.47, 16.27)
	Yes		1/ 6 (16.7)	NE (0.4, NE)			
	Asian	Placebo qd + Fulv	8/ 40 (20.0)	NE (27.5, NE)			
	Black or African American		2/ 3 (66.7)	16.3 (9.2, 23.5)			
	Other		0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
	White		5/108 (4.6)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank	Cox model [a]		
				test [a]	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
				p-value			
Region	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	26/ 34 (76.5)	0.4 (0.4, 2.4)	<0.001	8.35	(3.39, 20.55)
	Black or African American		1/ 1 (100)	1.1 (NE, NE)			
	Other		6/ 17 (35.3)	NE (0.4, NE)	0.002	1.62E8	(0.00, NE)
	White		67/117 (57.3)	1.3 (0.5, 10.9)	<0.001	17.53	(7.04, 43.60)
	Asia	Placebo qd + Fulv	8/ 38 (21.1)	NE (27.5, NE)			
	Europe		2/ 86 (2.3)	NE (NE, NE)			
	Latin America		1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)			
	North America		3/ 24 (12.5)	23.5 (9.0, 23.5)			
	Other		1/ 6 (16.7)	NE (0.1, NE)			
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	24/ 32 (75.0)	0.4 (0.4, 2.5)	<0.001	7.56	(3.05, 18.75)
Prior CDK4/6 inhibitor	Europe		50/ 86 (58.1)	1.4 (0.5, 10.9)	<0.001	35.11	(8.53, 144.53)
	Latin America		3/ 14 (21.4)	NE (0.4, NE)	0.268	3.55	(0.34, 37.47)
	North America		12/ 19 (63.2)	0.5 (0.4, NE)	<0.001	7.16	(1.98, 25.86)
	Other		11/ 18 (61.1)	0.8 (0.4, NE)	0.246	3.27	(0.40, 26.93)
	No prior use	Placebo qd + Fulv	12/160 (7.5)	NE (NE, NE)			
	Prior use		3/ 11 (27.3)	NE (0.5, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup			Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank	Cox model [a]	
					test [a]	Hazard	95% CI [d]
					--	--	
					p-value	ratio [c]	
	No prior use	Alpelisib	93/160 (58.1)	1.2 (0.5, 9.5)	<0.001	11.23	(6.15, 20.53)
		300mg qd + Fulv					
Presence of lung and/or liver metastases	Prior use		7/ 9 (77.8)	0.4 (0.3, NE)	0.033	4.05	(1.03, 15.94)
	Absent	Placebo qd + Fulv	10/ 86 (11.6)	NE (NE, NE)			
	Present		5/ 85 (5.9)	NE (NE, NE)			
Visceral disease	Absent	Alpelisib	49/ 85 (57.6)	1.9 (0.4, NE)	<0.001	7.00	(3.54, 13.85)
		300mg qd + Fulv					
	Present		51/ 84 (60.7)	1.0 (0.5, 8.0)	<0.001	15.58	(6.20, 39.16)
	No	Placebo qd + Fulv	10/ 72 (13.9)	NE (NE, NE)			
	Yes		5/ 99 (5.1)	NE (NE, NE)			
No	Alpelisib	43/ 76 (56.6)	1.9 (0.4, NE)	<0.001	5.58	(2.79, 11.15)	
	300mg qd + Fulv						
Yes		57/ 93 (61.3)	1.0 (0.5, 5.6)	<0.001	18.00	(7.19, 45.09)	

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.

[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.

[c] Hazard Ratio of Alpelisib combination versus reference placebo arm

[d] Based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t113_07i.sas@@/main/1 05AUG20:13:41

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 11.3-8.i
Time to first grade 3/4 AESI 'Rash' by treatment in subgroup i
(Safety Set, PIK3CA mutant cohort)

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age (<65 Years/=65 Years)	<65	Placebo qd + 1/ 88 (1.1)	NE (NE, NE)			
	>=65	Fulv 0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
	<65	Alpelisib 300mg qd + Fulv 22/ 95 (23.2)	NE (NE, NE)	<0.001	21.41	(2.88, 159.07)
	>=65	18/ 74 (24.3)	NE (NE, NE)	<0.001	1.03E8	(0.00, NE)
Age (<75 Years/=75 Years)	<75	Placebo qd + 1/145 (0.7)	NE (NE, NE)			
	>=75	Fulv 0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)			
	<75	Alpelisib 300mg qd + Fulv 36/149 (24.2)	NE (NE, NE)	<0.001	39.02	(5.35, 284.62)
	>=75	4/ 20 (20.0)	NE (5.7, NE)	0.024	1.1E8	(0.00, NE)
Bone lesions only	No	Placebo qd + 0/136 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes	Fulv 1/ 35 (2.9)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv 27/127 (21.3)	NE (NE, NE)	<0.001	3.61E7	(0.00, NE)
	Yes	13/ 42 (31.0)	NE (18.8, NE)	0.002	12.51	(1.64, 95.73)
ECOG performance status	0	Placebo qd + 1/113 (0.9)	NE (NE, NE)			
	1	Fulv 0/ 57 (0.0)	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv 32/112 (28.6)	NE (NE, NE)	<0.001	39.20	(5.33, 288.27)
	1	8/ 56 (14.3)	NE (NE, NE)	0.004	8.65E7	(0.00, NE)
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + 0/ 70 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	Fulv 0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)	--	--	
Second Line (progression following metastatic treatment only)					
First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/ 68 (20.6)	NE (NE, NE)	<0.001	9.77E7 (0.00, NE)
First Line Endocrine Sensitive		7/ 20 (35.0)	NE (0.5, NE)	0.005	9.08E7 (0.00, NE)
Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)		5/ 24 (20.8)	NE (NE, NE)	0.027	8E7 (0.00, NE)
Second Line (progression following metastatic treatment only)		11/ 41 (26.8)	NE (NE, NE)	<0.001	1.1E8 (0.00, NE)
Endocrine Status	Primary resistant	Placebo qd + Fulv	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)	
	Secondary resistant		1/127 (0.8)	NE (NE, NE)	
	Sensitive		0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)	
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 23 (26.1)	NE (4.6, NE)	0.074 7.13E7 (0.00, NE)
	Secondary resistant		27/119 (22.7)	NE (NE, NE)	<0.001 31.04 (4.22, 228.55)
Estr. & Progest. receptor status	Sensitive	Placebo qd + Fulv	7/ 20 (35.0)	NE (0.5, NE)	0.005 9.08E7 (0.00, NE)
	Both positive		1/131 (0.8)	NE (NE, NE)	
	Positive Negative		0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)	
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	25/118 (21.2)	NE (NE, NE)	<0.001 30.88 (4.17, 228.55)
Prior chemotherapy use	Positive Negative Adjuvant	Placebo qd + Fulv	14/ 46 (30.4)	NE (NE, NE)	<0.001 8.46E7 (0.00, NE)
	Neoadjuvant		1/ 83 (1.2)	NE (NE, NE)	
	No Prior Use		0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)	
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)	
	Adjuvant		14/ 78 (17.9)	NE (NE, NE)	<0.001 16.60 (2.16, 127.44)
	Neoadjuvant		8/ 24 (33.3)	NE (0.8, NE)	0.005 7.95E7 (0.00, NE)
Line of adv. anti-cancer treatment	No Prior Use		18/ 67 (26.9)	NE (NE, NE)	<0.001 8.83E7 (0.00, NE)
	First Line	Placebo qd + Fulv	0/ 89 (0.0)	NE (NE, NE)	
	Second Line		0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Presence of liver metastases	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	21/ 88 (23.9)	NE (NE, NE)	<0.001	9.25E7	(0.00, NE)
	Second Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	19/ 79 (24.1)	NE (NE, NE)	<0.001	1.04E8	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	1/118 (0.8)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	31.36	(4.26, 230.63)
Presence of lung metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	28/120 (23.3)	NE (NE, NE)	<0.001	9.2E7	(0.00, NE)
	Yes	Placebo qd + Fulv	12/ 49 (24.5)	NE (NE, NE)	<0.001	29.61	(4.03, 217.42)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	1.27E8	(0.00, NE)
	Yes	Placebo qd + Fulv	1/103 (1.0)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	29/112 (25.9)	NE (NE, NE)	<0.001	29.89	(4.07, 219.55)
	>= 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	11/ 57 (19.3)	NE (NE, NE)	<0.001	1.24E8	(0.00, NE)
	< 3	Placebo qd + Fulv	1/112 (0.9)	NE (NE, NE)			
	>= 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	9.43E7	(0.00, NE)
PIK4CA Mutation location	by Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	29/121 (24.0)	NE (NE, NE)	<0.001	23.49	(3.13, 176.53)
	Exon 9	Placebo qd + Fulv	11/ 48 (22.9)	NE (NE, NE)	<0.001	1.57E8	(0.00, NE)
	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)	0.009	9.07E7	(0.00, NE)
	Exon 9	Placebo qd + Fulv	1/ 77 (1.3)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	23/ 92 (25.0)	NE (NE, NE)	<0.001	1.57E8	(0.00, NE)
	E545X	Placebo qd + Fulv	17/ 68 (25.0)	NE (NE, NE)	<0.001	9.07E7	(0.00, NE)
	H1047X	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)	0.009	1.57E8	(0.00, NE)
	E542K	Placebo qd + Fulv	0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E545X	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)	0.009	1.57E8	(0.00, NE)
	E542K	Placebo qd + Fulv	4/ 20 (20.0)	NE (NE, NE)	0.009	1.57E8	(0.00, NE)
	E545X	Alpelisib 300mg qd + Fulv	12/ 45 (26.7)	NE (NE, NE)	<0.001	9.07E7	(0.00, NE)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup				Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	H1047X Negative	Placebo	qd +	23/ 92 (25.0)	NE (NE, NE)	<0.001	9.43E7	(0.00, NE)
		Fulv		0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	1/131 (0.8)	NE (NE, NE)	<0.001	8.46E7	(0.00, NE)
				14/ 46 (30.4)	NE (NE, NE)			
Prior Tamoxifen use	Positive No	Placebo	qd +	25/120 (20.8)	NE (NE, NE)	<0.001	30.37	(4.10, 224.86)
		Fulv		0/110 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes No	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	1/ 61 (1.6)	NE (NE, NE)	<0.001	9E7	(0.00, NE)
				28/109 (25.7)	NE (NE, NE)			
PTEN loss of expression	Yes No	Placebo	qd +	12/ 60 (20.0)	NE (NE, NE)	0.002	12.66	(1.64, 97.78)
		Fulv		1/156 (0.6)	NE (NE, NE)			
	Yes No	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	42.31	(5.81, 307.97)
				39/163 (23.9)	NE (NE, NE)			
Race	Yes Asian	Placebo	qd +	1/ 6 (16.7)	NE (0.4, NE)	<0.001	1.23E8	(0.00, NE)
		Fulv		0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)			
		Black or African American		1/ 3 (33.3)	NE (9.2, NE)			
		Other		0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
	White Asian	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	0/108 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	1.23E8	(0.00, NE)
				13/ 34 (38.2)	NE (0.4, NE)			
	Black or African American		0/ 1 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Other		0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)				
Region	White Asia	Placebo	qd +	27/117 (23.1)	NE (NE, NE)	<0.001	8.2E7	(0.00, NE)
		Fulv		0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
		Europe		0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
		Latin America		1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)			
	North America		0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Other	Asia	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	11/ 32 (34.4)	NE (0.4, NE)	<0.001	1.25E8	(0.00, NE)	
	Europe	18/ 86 (20.9)	NE (NE, NE)	<0.001	3.25E7	(0.00, NE)	
	Latin America	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)	0.414	0.00	(0.00, NE)	
	North America	6/ 19 (31.6)	NE (1.4, NE)	0.002	1.53E8	(0.00, NE)	
Prior CDK4/6 inhibitor	Other	5/ 18 (27.8)	NE (4.6, NE)	0.242	3.8E7	(0.00, NE)	
	No prior use	Placebo qd + Fulv	1/160 (0.6)	NE (NE, NE)			
	Prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	39.97	(5.48, 291.54)
No prior use	Prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	36/160 (22.5)	NE (NE, NE)	<0.001	39.97	(5.48, 291.54)
	Absent	Placebo qd + Fulv	4/ 9 (44.4)	NE (0.3, NE)	0.018	1.19E8	(0.00, NE)
	Present	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE)	<0.001	26.47	(3.57, 196.06)
Presence of lung and/or liver metastases	Absent	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 85 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	26.47	(3.57, 196.06)
	Present	Alpelisib 300mg qd + Fulv	23/ 85 (27.1)	NE (NE, NE)	<0.001	26.47	(3.57, 196.06)
Visceral disease	Present	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 85 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	26.47	(3.57, 196.06)
	No	Placebo qd + Fulv	17/ 84 (20.2)	NE (NE, NE)	<0.001	3.35E7	(0.00, NE)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 72 (1.4)	NE (NE, NE)	<0.001	20.32	(2.72, 151.91)
Yes	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 99 (0.0)	NE (NE, NE)	<0.001	20.32	(2.72, 151.91)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	20/ 76 (26.3)	NE (NE, NE)	<0.001	20.32	(2.72, 151.91)
Yes	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	20/ 93 (21.5)	NE (NE, NE)	<0.001	3.67E7	(0.00, NE)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.

[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.

[c] Hazard Ratio of Alpelisib combination versus reference placebo arm

[d] Based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t113_08i.sas@@/main/1 05AUG20:13:41

Final

Table 11.3-9.i

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**Time to first serious AESI 'Rash' by treatment in subgroup i
(Safety Set, PIK3CA mutant cohort)**

Subgroup			Events/N (%)	Median Time (95% CI) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age (<65 Years/=65 Years)	<65	Placebo qd + Fulv	0/ 88 (0.0)	NE (NE, NE)	0.042	6.76E7	(0.00, NE)
	>=65		0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
	<65	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 95 (5.3)	NE (NE, NE)			
Age (<75 Years/=75 Years)	>=65		2/ 74 (2.7)	NE (NE, NE)	0.136	3.34E7	(0.00, NE)
	<75	Placebo qd + Fulv	0/145 (0.0)	NE (NE, NE)			
	>=75	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/149 (4.0)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	<75		1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.334	7.52E7	(0.00, NE)
	>=75	Placebo qd + Fulv	0/136 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)			
ECOG performance status	Yes		2/ 42 (4.8)	NE (NE, NE)	0.190	2.56E7	(0.00, NE)
	0	Placebo qd + Fulv	0/113 (0.0)	NE (NE, NE)			
	1	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/112 (3.6)	NE (NE, NE)			
Endocr. Status & Line of Therapy	0		3/ 56 (5.4)	NE (NE, NE)	0.119	6.86E7	(0.00, NE)
	1	Placebo qd + Fulv	0/ 70 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant		0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive		0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)		0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)		0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Endocrine Status	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 68 (2.9)	NE (NE, NE)	0.156	2.99E7 (0.00, NE)
	First Line Endocrine Sensitive		1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.298	8.74E7 (0.00, NE)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)		0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Second Line (progression following metastatic treatment only)		3/ 41 (7.3)	NE (NE, NE)	0.089	7.83E7 (0.00, NE)
	Primary resistant	Placebo qd + Fulv	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Secondary resistant		0/127 (0.0)	NE (NE, NE)		
Estr. & Progest. receptor status	Sensitive		0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Secondary resistant		6/119 (5.0)	NE (NE, NE)	0.015	2.95E7 (0.00, NE)
	Sensitive		1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.298	8.74E7 (0.00, NE)
Prior chemotherapy use	Both positive	Placebo qd + Fulv	0/131 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Positive Negative		0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/118 (4.2)	NE (NE, NE)	0.019	3.3E7 (0.00, NE)
Line of adv. anti-cancer treatment	Positive Negative		1/ 46 (2.2)	NE (NE, NE)		
	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Neoadjuvant		0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)		
	No Prior Use		0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)		
Line of adv. anti-cancer treatment	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 78 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Neoadjuvant		3/ 24 (12.5)	NE (NE, NE)	0.097	7.42E7 (0.00, NE)
	No Prior Use		4/ 67 (6.0)	NE (NE, NE)	0.056	7.4E7 (0.00, NE)
	First Line	Placebo qd + Fulv	0/ 89 (0.0)	NE (NE, NE)		
Line of adv. anti-cancer treatment	Second Line		0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)		
	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 88 (3.4)	NE (NE, NE)	0.086	2.92E7 (0.00, NE)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup				Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of liver metastases	Second Line			4/ 79 (5.1)	NE (NE, NE)	0.037	8.79E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	0/118 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Yes			0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)	0.027	2.91E7	(0.00, NE)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/120 (4.2)	NE (NE, NE)				
Presence of lung metastases	Yes			2/ 49 (4.1)	NE (NE, NE)	0.148	8.41E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	0/103 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Yes			0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)	0.055	2.72E7	(0.00, NE)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/112 (3.6)	NE (NE, NE)				
Number of metastatic sites	Yes			3/ 57 (5.3)	NE (NE, NE)	0.062	3.48E7	(0.00, NE)
	< 3	Placebo qd + Fulv	0/112 (0.0)	NE (NE, NE)				
	>= 3			0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)	0.016	2.86E7	(0.00, NE)
	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/121 (5.0)	NE (NE, NE)				
PIK4CA Mutation by location	>= 3			1/ 48 (2.1)	NE (NE, NE)	0.259	1.05E8	(0.00, NE)
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Exon 9			0/ 77 (0.0)	NE (NE, NE)	0.184	7.18E7	(0.00, NE)
	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 92 (2.2)	NE (NE, NE)				
PIK3CA Mutation	Exon 9			5/ 68 (7.4)	NE (NE, NE)	0.012	3.82E7	(0.00, NE)
	E542K	Placebo qd + Fulv	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)				
	E545X			0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)	0.025	1.54E8	(0.00, NE)
	H1047X			0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E542K			3/ 20 (15.0)	NE (NE, NE)	0.162	7.85E7	(0.00, NE)
	E545X	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 45 (4.4)	NE (NE, NE)				
	H1047X			2/ 92 (2.2)	NE (NE, NE)	0.184	7.18E7	(0.00, NE)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup				Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	Negative	Placebo	qd +	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)	0.019	3.28E7	(0.00, NE)
	Positive	Fulv		0/131 (0.0)	NE (NE, NE)			
Prior Tamoxifen use	Negative	Alpelisib	300mg qd + Fulv	1/ 46 (2.2)	NE (NE, NE)	0.032	7.45E7	(0.00, NE)
	Positive	Placebo	qd +	5/120 (4.2)	NE (NE, NE)			
PTEN loss of expression	No	Fulv		0/110 (0.0)	NE (NE, NE)	0.122	3.58E7	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib	300mg qd + Fulv	0/ 61 (0.0)	NE (NE, NE)			
Race	Yes	Placebo	qd +	5/109 (4.6)	NE (NE, NE)	0.007	3.12E7	(0.00, NE)
	No	Fulv		2/ 60 (3.3)	NE (NE, NE)			
Region	Asian	Alpelisib	300mg qd + Fulv	7/163 (4.3)	NE (NE, NE)	0.317	8.04E7	(0.00, NE)
	Black or African American	Placebo	qd +	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
Region	Other	Fulv		0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)	0.015	8.04E7	(0.00, NE)
	White	Alpelisib	300mg qd + Fulv	0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)			
Region	Asian	Placebo	qd +	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)	0.015	8.04E7	(0.00, NE)
	Black or African American	Fulv		0/108 (0.0)	NE (NE, NE)			
Region	Other	Alpelisib	300mg qd + Fulv	1/ 34 (2.9)	NE (NE, NE)	0.015	8.04E7	(0.00, NE)
	White	Placebo	qd +	0/ 1 (0.0)	NE (NE, NE)			
Region	Asia	Fulv		0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)	0.015	8.04E7	(0.00, NE)
	Europe	Alpelisib	300mg qd + Fulv	6/117 (5.1)	NE (NE, NE)			
Region	Latin America	Placebo	qd +	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)	0.015	8.04E7	(0.00, NE)
	North America	Fulv		0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
Region	Other	Alpelisib	300mg qd + Fulv	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)	0.015	8.04E7	(0.00, NE)
	Other	Placebo	qd +	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup				Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Prior CDK4/6 inhibitor	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv		1/ 32 (3.1)	NE (NE, NE)	0.317	8.04E7	(0.00, NE)
	Europe			4/ 86 (4.7)	NE (NE, NE)	0.044	3E7	(0.00, NE)
	Latin America			0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)			
	North America			0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other			2/ 18 (11.1)	NE (NE, NE)	0.426	4.14E7	(0.00, NE)
Presence of lung and/or liver metastases	No prior use	Placebo qd + Fulv		0/160 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Prior use			0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv		6/160 (3.8)	NE (NE, NE)	0.013	3.02E7	(0.00, NE)
Visceral disease	Prior use			1/ 9 (11.1)	NE (0.3, NE)	0.273	9.79E7	(0.00, NE)
	Absent	Placebo qd + Fulv		0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Present			0/ 85 (0.0)	NE (NE, NE)			
Visceral disease	Absent	Alpelisib 300mg qd + Fulv		6/ 85 (7.1)	NE (NE, NE)	0.012	3.13E7	(0.00, NE)
	Present			1/ 84 (1.2)	NE (NE, NE)	0.317	2.96E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv		0/ 72 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes			0/ 99 (0.0)	NE (NE, NE)			
Visceral disease	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv		2/ 76 (2.6)	NE (NE, NE)	0.171	2.77E7	(0.00, NE)
	Yes			5/ 93 (5.4)	NE (NE, NE)	0.013	1.39E8	(0.00, NE)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.

[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.

[c] Hazard Ratio of Alpelisib combination versus reference placebo arm

[d] Based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t113_09i.sas@@/main/1 05AUG20:13:42

Final

Table 11.3-10.i

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**Time to first AESI 'Hypersensitivity and anaphylactic reaction' by treatment in subgroup i
(Safety Set, PIK3CA mutant cohort)**

Subgroup				Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age (<65 Years/=65 Years)	<65	Placebo	qd +	4/ 88 (4.5)	NE (38.7, NE)			
	>=65	Fulv		3/ 83 (3.6)	NE (NE, NE)			
	<65	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	15/ 95 (15.8)	NE (NE, NE)	0.026	3.27	(1.08, 9.91)
Age (<75 Years/=75 Years)	>=65	Placebo	qd +	15/ 74 (20.3)	NE (35.0, NE)	0.001	5.98	(1.72, 20.72)
	<75	Fulv		7/145 (4.8)	NE (38.7, NE)			
	>=75	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	29/149 (19.5)	NE (NE, NE)	<0.001	3.87	(1.69, 8.85)
Bone lesions only	>=75	Placebo	qd +	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.334	7.52E7	(0.00, NE)
	No	Fulv		4/136 (2.9)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	3/ 35 (8.6)	38.7 (38.7, NE)	<0.001	5.55	(1.90, 16.18)
ECOG performance status	No	Placebo	qd +	9/ 42 (21.4)	NE (35.0, NE)	0.135	2.62	(0.71, 9.73)
	0	Fulv		5/113 (4.4)	NE (38.7, NE)			
	1	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	2/ 57 (3.5)	NE (NE, NE)	<0.001	4.90	(1.87, 12.86)
Endocr. Status & Line of Therapy	0	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	24/112 (21.4)	NE (35.0, NE)	<0.001	4.90	(1.87, 12.86)
	1	Placebo	qd +	6/ 56 (10.7)	NE (NE, NE)	0.109	3.42	(0.69, 16.99)
	First Line Endocrine Resistant	Fulv		4/ 70 (5.7)	38.7 (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive			2/ 19 (10.5)	NE (14.8, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)			0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)			0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Endocrine Status	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	13/ 68 (19.1)	NE (27.1, NE)	0.036	3.14	(1.02, 9.68)
	First Line Endocrine Sensitive		5/ 20 (25.0)	NE (1.9, NE)	0.315	2.27	(0.44, 11.74)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)		3/ 24 (12.5)	NE (NE, NE)	0.134	6.53E7	(0.00, NE)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)		9/ 41 (22.0)	35.0 (10.1, NE)	<0.001	1.21E8	(0.00, NE)
	Primary resistant	Placebo qd + Fulv	1/ 22 (4.5)	NE (NE, NE)			
	Secondary resistant Sensitive		4/127 (3.1)	38.7 (NE, NE)			
Estr. & Progest. receptor status	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 23 (13.0)	NE (NE, NE)	0.776	1.43	(0.12, 17.26)
	Secondary resistant Sensitive		21/119 (17.6)	NE (NE, NE)	<0.001	5.49	(1.88, 16.04)
	Both positive	Placebo qd + Fulv	5/ 20 (25.0)	NE (1.9, NE)	0.315	2.27	(0.44, 11.74)
	Positive Negative Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/131 (3.8)	NE (38.7, NE)			
Prior chemotherapy use	Positive Negative Adjuvant		2/ 38 (5.3)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative Adjuvant	Placebo qd + Fulv	20/118 (16.9)	NE (NE, NE)	0.002	4.21	(1.57, 11.23)
	Neoadjuvant No Prior Use		9/ 46 (19.6)	NE (27.1, NE)	0.065	3.85	(0.82, 18.01)
	Neoadjuvant No Prior Use Adjuvant	Placebo qd + Fulv	4/ 83 (4.8)	NE (38.7, NE)			
Line of adv. anti-cancer treatment	Neoadjuvant No Prior Use Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 22 (4.5)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant No Prior Use		2/ 65 (3.1)	NE (NE, NE)			
	First Line	Placebo qd + Fulv	15/ 78 (19.2)	NE (35.0, NE)	0.016	3.57	(1.18, 10.82)
	Second Line First Line		4/ 24 (16.7)	NE (NE, NE)	0.196	3.84	(0.43, 34.38)
			11/ 67 (16.4)	NE (27.1, NE)	0.006	6.42	(1.41, 29.23)
	Second Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 89 (6.7)	NE (38.7, NE)			
	Second Line		1/ 81 (1.2)	NE (NE, NE)			
	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	18/ 88 (20.5)	NE (NE, NE)	0.013	3.07	(1.22, 7.74)
	Second Line		12/ 79 (15.2)	NE (35.0, NE)	0.002	12.20	(1.58, 94.28)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup				Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of liver metastases	No	Placebo	qd +	6/118 (5.1)	NE (38.7, NE)			
	Yes	Fulv		1/ 53 (1.9)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	23/120 (19.2)	NE (NE, NE)	0.002	3.82	(1.55, 9.40)
	Yes			7/ 49 (14.3)	NE (16.7, NE)	0.040	6.70	(0.82, 54.82)
Presence of lung metastases	No	Placebo	qd +	5/103 (4.9)	NE (38.7, NE)			
	Yes	Fulv		2/ 68 (2.9)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	22/112 (19.6)	NE (35.0, NE)	0.003	3.92	(1.48, 10.37)
	Yes			8/ 57 (14.0)	NE (NE, NE)	0.032	4.67	(0.99, 21.99)
Number of metastatic sites	< 3	Placebo	qd +	6/112 (5.4)	NE (38.7, NE)			
	>= 3	Fulv		1/ 59 (1.7)	NE (NE, NE)			
	< 3	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	23/121 (19.0)	NE (NE, NE)	0.004	3.43	(1.39, 8.46)
	>= 3			7/ 48 (14.6)	NE (16.7, NE)	0.014	8.78	(1.08, 71.42)
PIK4CA Mutation location	by Exon 20	Placebo	qd +	4/ 80 (5.0)	NE (38.7, NE)			
	Exon 9	Fulv		3/ 77 (3.9)	NE (NE, NE)			
	Exon 20	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	14/ 92 (15.2)	NE (NE, NE)	0.034	3.17	(1.03, 9.74)
	Exon 9			14/ 68 (20.6)	NE (27.1, NE)	0.003	5.39	(1.54, 18.83)
PIK3CA Mutation	E542K	Placebo	qd +	2/ 29 (6.9)	NE (NE, NE)			
	E545X	Fulv		1/ 43 (2.3)	NE (NE, NE)			
	H1047X			4/ 80 (5.0)	NE (38.7, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	5/ 20 (25.0)	27.1 (16.7, 35.0)	0.116	3.50	(0.67, 18.40)
Progesterone receptor status	Negative			9/ 45 (20.0)	NE (NE, NE)	0.010	9.33	(1.18, 73.70)
	Positive	Placebo	qd +	14/ 92 (15.2)	NE (NE, NE)	0.034	3.17	(1.03, 9.74)
		Fulv		2/ 38 (5.3)	NE (NE, NE)			
				5/131 (3.8)	NE (38.7, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup		Events/N (%)		Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Prior Tamoxifen use	Negative	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 46 (19.6)	NE (27.1, NE)	0.065	3.85	(0.82, 18.01)
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	20/120 (16.7)	NE (NE, NE)	0.002	4.14	(1.55, 11.05)
	No	Placebo qd + Fulv	4/110 (3.6)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 61 (4.9)	38.7 (NE, NE)	<0.001	5.22	(1.77, 15.37)
PTEN loss of expression	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	19/109 (17.4)	NE (NE, NE)			
	Yes	Placebo qd + Fulv	11/ 60 (18.3)	NE (35.0, NE)	0.101	2.84	(0.78, 10.44)
Race	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	29/163 (17.8)	NE (NE, NE)	<0.001	4.68	(1.94, 11.27)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Asian	Placebo qd + Fulv	1/ 6 (16.7)	NE (27.1, NE)			
	Black or African American	Placebo qd + Fulv	2/ 40 (5.0)	NE (NE, NE)			
	Other	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)			
	White	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
Region	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/108 (4.6)	NE (38.7, NE)	0.006	6.35	(1.39, 29.01)
	Black or African American	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/ 34 (29.4)	NE (10.0, NE)			
	Other	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 1 (0.0)	NE (NE, NE)			
	White	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 17 (17.6)	NE (10.1, NE)	0.089	8.13E7	(0.00, NE)
	Asia	Placebo qd + Fulv	17/117 (14.5)	NE (NE, NE)	0.031	2.86	(1.05, 7.78)
	Europe	Placebo qd + Fulv	2/ 38 (5.3)	NE (NE, NE)			
	Latin America	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 86 (5.8)	NE (38.7, NE)			
	North America	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)			
Other	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)				
Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 32 (25.0)	NE (10.0, NE)	0.024	5.02	(1.06, 23.68)	
Latin America	Alpelisib 300mg qd + Fulv	16/ 86 (18.6)	NE (NE, NE)	0.019	3.13	(1.14, 8.56)	
	Latin America	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 14 (14.3)	35.0 (NE, NE)	0.114	3.12E8	(0.00, NE)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup				Log-rank test [a]		Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]				
Prior CDK4/6 inhibitor	North America	2/ 19 (10.5)	NE (10.5, NE)	0.140	2.51E8	(0.00, NE)	
	Other	2/ 18 (11.1)	NE (NE, NE)	0.405	4.14E7	(0.00, NE)	
	No prior use	Placebo qd + 7/160 (4.4)	NE (38.7, NE)				
	Prior use	Fulv 0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)				
Presence of lung and/or liver metastases	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv 29/160 (18.1)	NE (NE, NE)	<0.001	4.12	(1.80, 9.42)	
	Prior use	Placebo qd + 1/ 9 (11.1)	NE (0.8, NE)	0.264	1.03E8	(0.00, NE)	
	Absent	Fulv 5/ 86 (5.8)	NE (38.7, NE)				
	Present	Alpelisib 300mg qd + Fulv 2/ 85 (2.4)	NE (NE, NE)	0.020	3.11	(1.14, 8.50)	
Visceral disease	Absent	Alpelisib 300mg qd + Fulv 16/ 85 (18.8)	NE (35.0, NE)	0.020	3.11	(1.14, 8.50)	
	Present	Placebo qd + 14/ 84 (16.7)	NE (NE, NE)	0.002	7.29	(1.66, 32.11)	
	No	Fulv 4/ 72 (5.6)	NE (38.7, NE)				
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv 3/ 99 (3.0)	NE (NE, NE)	0.020	3.44	(1.14, 10.39)	
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv 16/ 76 (21.1)	NE (35.0, NE)	0.020	3.44	(1.14, 10.39)	
	Yes	Placebo qd + 14/ 93 (15.1)	NE (NE, NE)	0.006	4.81	(1.38, 16.74)	

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.

[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.

[c] Hazard Ratio of Alpelisib combination versus reference placebo arm

[d] Based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t113_10i.sas@@/main/1 05AUG20:13:43

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 11.3-11.i
Time to first grade 3/4 AESI 'Hypersensitivity and anaphylactic reaction' by treatment in subgroup i
(Safety Set, PIK3CA mutant cohort)

Subgroup				Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age (<65 Years/=65 Years)	<65	Placebo	qd +	0/ 88 (0.0)	NE (NE, NE)	0.364	2.47E7	(0.00, NE)
	>=65	Fulv		0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
	<65	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	1/ 95 (1.1)	NE (NE, NE)			
Age (<75 Years/=75 Years)	>=65	Placebo	qd +	3/ 74 (4.1)	NE (NE, NE)	0.090	7.74E7	(0.00, NE)
	<75	Fulv		0/ 145 (0.0)	NE (NE, NE)			
	>=75	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	4/149 (2.7)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	<75	Placebo	qd +	0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)	0.101	2.51E7	(0.00, NE)
	>=75	Fulv		0/ 136 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	3/127 (2.4)	NE (NE, NE)			
ECOG performance status	Yes	Placebo	qd +	1/ 42 (2.4)	NE (NE, NE)	0.358	2.53E7	(0.00, NE)
	No	Fulv		0/ 113 (0.0)	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	3/112 (2.7)	NE (NE, NE)			
Endocr. Status & Line of Therapy	1	Placebo	qd +	0/ 57 (0.0)	NE (NE, NE)	0.096	7.46E7	(0.00, NE)
	0	Fulv		1/ 56 (1.8)	NE (NE, NE)			
	1	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	3/112 (2.7)	NE (NE, NE)			
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	Placebo	qd +	1/ 56 (1.8)	NE (NE, NE)	0.326	7.77E7	(0.00, NE)
	First Line Endocrine Sensitive	Fulv		0/ 70 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)			0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
				0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]		Cox model [a]	
			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)				
Second Line (progression following metastatic treatment only)						
First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 68 (4.4)	NE (NE, NE)	0.110	7.12E7	(0.00, NE)
First Line Endocrine Sensitive		0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)		1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)	0.540	4.06E7	(0.00, NE)
Second Line (progression following metastatic treatment only)		0/ 41 (0.0)	NE (NE, NE)			
Endocrine Status	Primary resistant	Placebo qd + Fulv	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Secondary resistant		0/127 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Sensitive		0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Secondary resistant		4/119 (3.4)	NE (NE, NE)	0.053	2.8E7
	Sensitive		0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)		(0.00, NE)
Estr. & Progest. receptor status	Both positive	Placebo qd + Fulv	0/131 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Positive Negative		0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/118 (1.7)	NE (NE, NE)	0.191	7.05E7
	Positive Negative		1/ 46 (2.2)	NE (NE, NE)	0.330	7.65E7
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)		(0.00, NE)
	Neoadjuvant		0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)		
	No Prior Use		0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 78 (3.8)	NE (NE, NE)	0.112	6.89E7
	Neoadjuvant		1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)	0.343	7.27E7
	No Prior Use		0/ 67 (0.0)	NE (NE, NE)		(0.00, NE)
Line of adv. anti-cancer treatment	First Line	Placebo qd + Fulv	0/ 89 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Second Line		0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup				Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of liver metastases	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv		3/ 88 (3.4)	NE (NE, NE)	0.099	7.38E7	(0.00, NE)
	Second Line			1/ 79 (1.3)	NE (NE, NE)	0.344	7.23E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv		0/118 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes			0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)			
Presence of lung metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv		2/120 (1.7)	NE (NE, NE)	0.174	2.74E7	(0.00, NE)
	Yes			2/ 49 (4.1)	NE (19.4, NE)	0.194	7.07E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv		0/103 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes			0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv		3/112 (2.7)	NE (NE, NE)	0.105	2.62E7	(0.00, NE)
	>= 3			1/ 57 (1.8)	NE (NE, NE)	0.333	7.55E7	(0.00, NE)
	< 3	Placebo qd + Fulv		0/112 (0.0)	NE (NE, NE)			
	>= 3			0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv		2/121 (1.7)	NE (NE, NE)	0.180	2.68E7	(0.00, NE)
	Exon 9			2/ 48 (4.2)	NE (19.4, NE)			
	Exon 20	Placebo qd + Fulv		0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 9	Alpelisib 300mg qd + Fulv		1/ 92 (1.1)	NE (NE, NE)	0.376	6.44E7	(0.00, NE)
	E542K			3/ 68 (4.4)	NE (NE, NE)			
	E545X	Placebo qd + Fulv		0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)			
	H1047X			0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)	0.072	8.77E7	(0.00, NE)
				0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup				Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv		2/ 20 (10.0)	NE (19.4, NE)	0.116	1.03E8	(0.00, NE)
	E545X			1/ 45 (2.2)	NE (NE, NE)	0.329	7.67E7	(0.00, NE)
	H1047X			1/ 92 (1.1)	NE (NE, NE)	0.376	6.44E7	(0.00, NE)
	Negative	Placebo qd + Fulv		0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
Prior Tamoxifen use	Positive			0/131 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Negative	Alpelisib 300mg qd + Fulv		1/ 46 (2.2)	NE (NE, NE)	0.330	7.65E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv		2/120 (1.7)	NE (NE, NE)	0.191	7.05E7	(0.00, NE)
PTEN loss of expression	Yes			0/ 61 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv		1/109 (0.9)	NE (NE, NE)	0.296	3.25E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv		3/ 60 (5.0)	NE (NE, NE)	0.126	6.7E7	(0.00, NE)
Race	Yes			0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv		4/163 (2.5)	NE (NE, NE)	0.060	2.63E7	(0.00, NE)
	Asian	Placebo qd + Fulv		0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Black or African American			0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other			0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
Region	White			0/108 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv		1/ 34 (2.9)	NE (NE, NE)	0.317	8.04E7	(0.00, NE)
	Black or African American			0/ 1 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other			0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)			
	White	Placebo qd + Fulv		3/117 (2.6)	NE (NE, NE)	0.137	2.28E7	(0.00, NE)
Asia			0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	Europe	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)	--	--	
	Latin America	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)			
	North America	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Asia	1/ 32 (3.1)	NE (NE, NE)	0.317	8.04E7	(0.00, NE)
		Alpelisib 300mg qd + Fulv				
	Europe	2/ 86 (2.3)	NE (NE, NE)	0.219	6.45E7	(0.00, NE)
	Latin America	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)			
	North America	1/ 19 (5.3)	NE (10.5, NE)	0.386	6.22E7	(0.00, NE)
	Other	0/ 18 (0.0)	NE (NE, NE)			
Prior CDK4/6 inhibitor	No prior use	0/160 (0.0)	NE (NE, NE)			
		Placebo qd + Fulv				
	Prior use	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	4/160 (2.5)	NE (NE, NE)	0.056	2.73E7	(0.00, NE)
		Alpelisib 300mg qd + Fulv				
	Prior use	0/ 9 (0.0)	NE (NE, NE)			
Presence of lung and/or liver metastases	Absent	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
		Placebo qd + Fulv				
	Present	0/ 85 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Absent	2/ 85 (2.4)	NE (NE, NE)	0.170	2.79E7	(0.00, NE)
		Alpelisib 300mg qd + Fulv				
	Present	2/ 84 (2.4)	NE (NE, NE)	0.182	2.67E7	(0.00, NE)
Visceral disease	No	0/ 72 (0.0)	NE (NE, NE)			
		Placebo qd + Fulv				
	Yes	0/ 99 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	2/ 76 (2.6)	NE (NE, NE)	0.182	2.65E7	(0.00, NE)
		Alpelisib 300mg qd + Fulv				
	Yes	2/ 93 (2.2)	NE (NE, NE)	0.182	2.67E7	(0.00, NE)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.

[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

[c] Hazard Ratio of Alpelisib combination versus reference placebo arm

[d] Based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t113_11i.sas@@/main/1 05AUG20:13:44

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 11.3-12.i
Time to first serious AESI 'Hypersensitivity and anaphylactic reaction' by treatment in subgroup i
(Safety Set, PIK3CA mutant cohort)

Subgroup				Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c] 95% CI [d]	
Age (<65 Years/=65 Years)	<65	Placebo	qd +	0/ 88 (0.0)	NE (NE, NE)	0.285	3.41E7	(0.00, NE)
	>=65	Fulv		0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
	<65	Alpelisib	300mg	1/ 95 (1.1)	NE (NE, NE)	0.346	7.19E7	(0.00, NE)
	>=65	qd + Fulv		1/ 74 (1.4)	NE (NE, NE)			
Age (<75 Years/=75 Years)	<75	Placebo	qd +	0/145 (0.0)	NE (NE, NE)	0.201	2.53E7	(0.00, NE)
	>=75	Fulv		0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)			
	<75	Alpelisib	300mg	2/149 (1.3)	NE (NE, NE)	0.179	2.7E7	(0.00, NE)
	>=75	qd + Fulv		0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	No	Placebo	qd +	0/136 (0.0)	NE (NE, NE)	0.171	7.56E7	(0.00, NE)
	Yes	Fulv		0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib	300mg	2/127 (1.6)	NE (NE, NE)	0.171	7.56E7	(0.00, NE)
	Yes	qd + Fulv		0/ 42 (0.0)	NE (NE, NE)			
ECOG performance status	0	Placebo	qd +	0/113 (0.0)	NE (NE, NE)	0.171	7.56E7	(0.00, NE)
	1	Fulv		0/ 57 (0.0)	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib	300mg	2/112 (1.8)	NE (NE, NE)	0.171	7.56E7	(0.00, NE)
	1	qd + Fulv		0/ 56 (0.0)	NE (NE, NE)			
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	Placebo	qd +	0/ 70 (0.0)	NE (NE, NE)	0.171	7.56E7	(0.00, NE)
	First Line Endocrine Sensitive	Fulv		0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)			0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]		Cox model [a]	
			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Second Line (progression following metastatic treatment only)	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)	--	--		
First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv 2/ 68 (2.9)	NE (NE, NE)	0.192	7.28E7	(0.00, NE)	
First Line Endocrine Sensitive	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)				
Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)				
Second Line (progression following metastatic treatment only)	0/ 41 (0.0)	NE (NE, NE)				
Endocrine Status	Primary resistant	Placebo qd + Fulv 0/ 22 (0.0)				
	Secondary resistant	0/127 (0.0)				
	Sensitive	0/ 19 (0.0)				
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv 0/ 23 (0.0)				
	Secondary resistant	2/119 (1.7)	0.175	7.59E7	(0.00, NE)	
Estr. & Progest. receptor status	Sensitive	0/ 20 (0.0)				
	Both positive	Placebo qd + Fulv 0/131 (0.0)				
	Positive Negative	0/ 38 (0.0)				
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv 2/118 (1.7)	0.183	2.7E7	(0.00, NE)	
Prior chemotherapy use	Positive Negative Adjuvant	Placebo qd + Fulv 0/ 46 (0.0)				
	Neoadjuvant	0/ 22 (0.0)				
	No Prior Use	0/ 65 (0.0)				
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv 2/ 78 (2.6)	0.192	7.03E7	(0.00, NE)	
Line of adv. anti-cancer treatment	Neoadjuvant	0/ 24 (0.0)				
	No Prior Use	0/ 67 (0.0)				
	First Line	Placebo qd + Fulv 0/ 89 (0.0)				
	Second Line	0/ 81 (0.0)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup				Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of liver metastases	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv		2/ 88 (2.3)	NE (NE, NE)	0.179	7.41E7	(0.00, NE)
	Second Line			0/ 79 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Placebo qd + Fulv		0/118 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv		0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)	0.322	2.91E7	(0.00, NE)
Presence of lung metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv		1/120 (0.8)	NE (NE, NE)	0.429	5.43E7	(0.00, NE)
	Yes	Placebo qd + Fulv		1/ 49 (2.0)	NE (19.4, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv		0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes	Placebo qd + Fulv		0/112 (0.0)	NE (NE, NE)	0.146	3.15E7	(0.00, NE)
Number of metastatic sites	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv		2/ 57 (3.5)	NE (NE, NE)	0.346	2.64E7	(0.00, NE)
	>= 3	Placebo qd + Fulv		0/112 (0.0)	NE (NE, NE)	0.280	9.48E7	(0.00, NE)
	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv		0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)			
	>= 3	Placebo qd + Fulv		1/121 (0.8)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv		1/ 48 (2.1)	NE (19.4, NE)			
	Exon 9	Placebo qd + Fulv		0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)	0.350	2.6E7	(0.00, NE)
	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv		0/ 77 (0.0)	NE (NE, NE)	0.346	7.19E7	(0.00, NE)
PIK3CA Mutation	E542K	Placebo qd + Fulv		1/ 92 (1.1)	NE (NE, NE)			
	E545X	Alpelisib 300mg qd + Fulv		1/ 68 (1.5)	NE (NE, NE)			
	H1047X	Placebo qd + Fulv		0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup				Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv		1/ 20 (5.0)	NE (19.4, NE)	0.317	8.04E7	(0.00, NE)
	E545X			0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)	0.350	2.6E7	(0.00, NE)
	H1047X			1/ 92 (1.1)	NE (NE, NE)			
	Negative	Placebo qd + Fulv		0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
Prior Tamoxifen use	Positive			0/131 (0.0)	NE (NE, NE)	0.187	2.64E7	(0.00, NE)
	Negative	Alpelisib 300mg qd + Fulv		0/ 46 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Placebo qd + Fulv		2/120 (1.7)	NE (NE, NE)			
	Yes			0/110 (0.0)	NE (NE, NE)			
PTEN loss of expression	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv		1/109 (0.9)	NE (NE, NE)	0.296	3.25E7	(0.00, NE)
	Yes			1/ 60 (1.7)	NE (NE, NE)	0.456	5.03E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv		0/156 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes			0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)			
Race	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv		2/163 (1.2)	NE (NE, NE)	0.184	2.63E7	(0.00, NE)
	Yes			0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	0.317	8.04E7	(0.00, NE)
	Asian	Placebo qd + Fulv		0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Black or African American			0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)			
Other			0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)				
Region	White			0/108 (0.0)	NE (NE, NE)	0.425	5.5E7	(0.00, NE)
	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv		1/ 34 (2.9)	NE (NE, NE)			
	Black or African American			0/ 1 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other			0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)			
	White			1/117 (0.9)	NE (NE, NE)	0.425	5.5E7	(0.00, NE)
Asia	Placebo qd + Fulv		0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup		Events/N (%)		Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					--	--	--
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	Europe	0/ 86	(0.0)	NE (NE, NE)			
	Latin America	0/ 17	(0.0)	NE (NE, NE)			
	North America	0/ 24	(0.0)	NE (NE, NE)			
	Other	0/ 6	(0.0)	NE (NE, NE)			
	Asia	1/ 32	(3.1)	NE (NE, NE)	0.317	8.04E7	(0.00, NE)
		Alpelisib 300mg qd + Fulv					
	Europe	1/ 86	(1.2)	NE (NE, NE)	0.456	5.03E7	(0.00, NE)
	Latin America	0/ 14	(0.0)	NE (NE, NE)			
	North America	0/ 19	(0.0)	NE (NE, NE)			
	Other	0/ 18	(0.0)	NE (NE, NE)			
Prior CDK4/6 inhibitor	No prior use	Placebo qd + Fulv		0/160 (0.0)			
	Prior use	0/ 11	(0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv		2/160 (1.3)	0.179	2.7E7	(0.00, NE)
		Placebo qd + Fulv		0/ 9 (0.0)			
Presence of lung and/or liver metastases	Absent	Placebo qd + Fulv		0/ 86 (0.0)			
	Present	0/ 85	(0.0)	NE (NE, NE)			
	Absent	Alpelisib 300mg qd + Fulv		0/ 85 (0.0)			
		Placebo qd + Fulv		2/ 84 (2.4)	0.179	2.7E7	(0.00, NE)
Visceral disease	Present	Placebo qd + Fulv		0/ 72 (0.0)			
	No	0/ 99	(0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv		0/ 76 (0.0)			
	No	2/ 93	(2.2)	NE (NE, NE)	0.179	2.7E7	(0.00, NE)
	Yes	Placebo qd + Fulv					

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.

[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.

[c] Hazard Ratio of Alpelisib combination versus reference placebo arm

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

[d] Based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t113_12i.sas@@/main/1 05AUG20:13:44

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 11.3-13.i
Time to first AESI 'Pancreatitis' by treatment in subgroup i
(Safety Set, PIK3CA mutant cohort)

Subgroup	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age (<65 Years/=65 Years)	<65	Placebo qd + 5/ 88 (5.7)			
	>=65	Fulv			
Age (<75 Years/=75 Years)	<65	Alpelisib 300mg qd + Fulv 7/ 95 (7.4)	0.874	0.91	(0.29, 2.90)
	>=65	Placebo qd + Fulv 8/ 74 (10.8)	0.904	1.06	(0.40, 2.83)
Age (<75 Years/=75 Years)	<75	Alpelisib 300mg qd + Fulv 14/149 (9.4)	0.894	0.95	(0.43, 2.10)
	>=75	Placebo qd + Fulv 1/ 20 (5.0)	0.844	0.78	(0.07, 9.01)
Bone lesions only	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv 10/127 (7.9)	0.799	0.89	(0.37, 2.15)
	Yes	Placebo qd + Fulv 5/ 42 (11.9)	0.846	1.15	(0.27, 4.83)
ECOG performance status	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv 12/112 (10.7)	0.573	1.30	(0.52, 3.23)
	1	Placebo qd + Fulv 3/ 56 (5.4)	0.357	0.51	(0.12, 2.17)
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + Fulv 5/ 70 (7.1)			
	First Line Endocrine Sensitive				
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	2/ 23 (8.7)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	1/ 45 (2.2)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Endocrine Status	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 68 (4.4)	NE (NE, NE)	0.292	0.47	(0.11, 1.98)
	First Line Endocrine Sensitive		1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.268	0.29	(0.03, 2.91)
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)		2/ 24 (8.3)	NE (18.6, NE)	0.794	0.77	(0.11, 5.54)
	Second Line (progression following metastatic treatment only)		7/ 41 (17.1)	NE (26.7, NE)	0.037	6.95	(0.84, 57.22)
	Primary resistant	Placebo qd + Fulv	4/ 22 (18.2)	24.8 (22.2, 24.8)			
	Secondary resistant Sensitive		6/127 (4.7)	NE (NE, NE)			
Estr. & Progest. receptor status	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 23 (4.3)	NE (NE, NE)	0.593	0.52	(0.05, 5.83)
	Secondary resistant Sensitive		12/119 (10.1)	NE (NE, NE)	0.241	1.79	(0.67, 4.79)
	Both positive	Placebo qd + Fulv	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.268	0.29	(0.03, 2.91)
	Positive Negative		12/131 (9.2)	NE (NE, NE)			
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)	0.571	0.78	(0.33, 1.83)
	Both positive		10/118 (8.5)	NE (NE, NE)			
Prior chemotherapy use	Positive Negative Adjuvant	Placebo qd + Fulv	5/ 46 (10.9)	NE (27.6, NE)	0.231	3.45	(0.40, 29.73)
	Neoadjuvant No Prior Use		8/ 83 (9.6)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 22 (9.1)	NE (22.2, NE)	0.188	0.47	(0.15, 1.47)
	Neoadjuvant No Prior Use		3/ 65 (4.6)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant		5/ 78 (6.4)	NE (NE, NE)			
	Adjuvant		2/ 24 (8.3)	NE (12.9, NE)	0.346	0.39	(0.05, 2.98)
Line of adv. anti-cancer treatment	Neoadjuvant No Prior Use	Placebo qd + Fulv	8/ 67 (11.9)	NE (24.0, NE)	0.136	2.63	(0.70, 9.97)
	First Line		8/ 89 (9.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line		5/ 81 (6.2)	NE (NE, NE)			
	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 88 (4.5)	NE (NE, NE)	0.117	0.39	(0.12, 1.31)
	Second Line		11/ 79 (13.9)	NE (26.7, NE)	0.237	1.89	(0.65, 5.50)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup				Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of liver metastases	No	Placebo	qd +	12/118 (10.2)	NE (NE, NE)			
	Yes	Fulv		1/ 53 (1.9)	NE (9.2, NE)			
Presence of lung metastases	No	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	13/120 (10.8)	NE (NE, NE)	0.834	0.92	(0.42, 2.02)
	Yes			2/ 49 (4.1)	NE (NE, NE)	0.687	1.63	(0.15, 18.27)
Presence of lung metastases	No	Placebo	qd +	9/103 (8.7)	NE (NE, NE)			
	Yes	Fulv		4/ 68 (5.9)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	10/112 (8.9)	NE (NE, NE)	0.587	0.78	(0.31, 1.93)
	Yes			5/ 57 (8.8)	NE (NE, NE)	0.629	1.38	(0.37, 5.16)
Number of metastatic sites	< 3	Placebo	qd +	9/112 (8.0)	NE (NE, NE)			
	>= 3	Fulv		4/ 59 (6.8)	NE (22.2, NE)			
Number of metastatic sites	< 3	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	11/121 (9.1)	NE (NE, NE)	0.959	0.98	(0.40, 2.36)
	>= 3			4/ 48 (8.3)	NE (NE, NE)	0.865	1.13	(0.28, 4.64)
PIK4CA Mutation location	by Exon 20	Placebo	qd +	4/ 80 (5.0)	NE (NE, NE)			
	Exon 9	Fulv		7/ 77 (9.1)	NE (24.8, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	5/ 92 (5.4)	NE (NE, NE)	0.994	0.99	(0.27, 3.72)
	Exon 9			10/ 68 (14.7)	NE (26.7, NE)	0.443	1.46	(0.55, 3.84)
PIK3CA Mutation	E542K	Placebo	qd +	5/ 29 (17.2)	NE (22.2, NE)			
	E545X	Fulv		1/ 43 (2.3)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	H1047X			4/ 80 (5.0)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	4/ 20 (20.0)	27.6 (26.7, NE)	0.710	0.77	(0.20, 2.99)
Progesterone receptor status	E545X			6/ 45 (13.3)	NE (24.0, NE)	0.076	5.51	(0.66, 45.83)
	H1047X			5/ 92 (5.4)	NE (NE, NE)	0.994	0.99	(0.27, 3.72)
Progesterone receptor status	Negative	Placebo	qd +	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)			
	Positive	Fulv		12/131 (9.2)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Prior Tamoxifen use	Negative	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 46 (10.9)	NE (27.6, NE)	0.231	3.45	(0.40, 29.73)
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/120 (8.3)	NE (NE, NE)	0.554	0.77	(0.33, 1.81)
	No	Placebo qd + Fulv	8/110 (7.3)	NE (NE, NE)			
PTEN loss of expression	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 61 (8.2)	NE (NE, NE)	0.769	1.15	(0.45, 2.92)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/109 (9.2)	NE (NE, NE)	0.560	0.69	(0.19, 2.44)
	Yes	Placebo qd + Fulv	5/ 60 (8.3)	NE (NE, NE)			
Race	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 14 (7.1)	NE (3.1, NE)	0.917	1.04	(0.47, 2.30)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/163 (8.6)	NE (NE, NE)	0.317	0.00	(0.00, NE)
	Asian	Placebo qd + Fulv	1/ 6 (16.7)	NE (1.8, NE)			
Region	Black or African American	Placebo qd + Fulv	2/ 40 (5.0)	NE (NE, NE)			
	Other	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 3 (33.3)	24.8 (NE, NE)	0.157	3.09	(0.60, 15.99)
	White	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/108 (7.4)	NE (NE, NE)	0.293	0.30	(0.03, 3.28)
Region	Asia	Placebo qd + Fulv	9/117 (7.7)	NE (NE, NE)	0.720	0.84	(0.32, 2.20)
	Europe	Placebo qd + Fulv	2/ 38 (5.3)	NE (NE, NE)			
	Latin America	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 86 (9.3)	NE (NE, NE)	0.170	3.00	(0.58, 15.54)
Region	North America	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)	0.367	0.62	(0.21, 1.79)
	Other	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/117 (7.7)	NE (NE, NE)			
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 32 (15.6)	NE (12.9, NE)			
Region	Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 86 (7.0)	NE (NE, NE)			
	Latin America	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)			
	North America	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 24 (8.3)	24.8 (24.8, NE)			
Region	Other	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 32 (15.6)	NE (12.9, NE)			
	Europe	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 86 (7.0)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Prior CDK4/6 inhibitor	Latin America	1/ 14 (7.1)	NE (26.7, NE)	0.908	1.18	(0.07, 20.82)
	North America	2/ 19 (10.5)	NE (24.0, NE)	0.866	0.84	(0.12, 6.12)
	Other	1/ 18 (5.6)	NE (NE, NE)	0.480	4.71E7	(0.00, NE)
	No prior use	Placebo qd + Fulv	13/160 (8.1)	NE (NE, NE)		
Presence of lung and/or liver metastases	Prior use	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv	14/160 (8.8)	0.765	0.89	(0.42, 1.90)
	Prior use	1/ 9 (11.1)	NE (1.8, NE)	0.273	9.79E7	(0.00, NE)
	Absent	Placebo qd + Fulv	11/ 86 (12.8)	NE (24.8, NE)		
Visceral disease	Present	2/ 85 (2.4)	NE (NE, NE)			
	Absent	Alpelisib 300mg qd + Fulv	9/ 85 (10.6)	0.329	0.64	(0.27, 1.56)
	Present	6/ 84 (7.1)	NE (NE, NE)	0.171	2.91	(0.59, 14.46)
	No	Placebo qd + Fulv	9/ 72 (12.5)	NE (24.8, NE)		
	Yes	4/ 99 (4.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/ 76 (10.5)	0.395	0.66	(0.25, 1.73)
	Yes	7/ 93 (7.5)	NE (NE, NE)	0.319	1.86	(0.54, 6.43)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.

[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.

[c] Hazard Ratio of Alpelisib combination versus reference placebo arm

[d] Based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t113_13i.sas@@/main/1 05AUG20:13:45

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 11.3-14.i
Time to first grade 3/4 AESI 'Pancreatitis' by treatment in subgroup i
(Safety Set, PIK3CA mutant cohort)

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age (<65 Years/=65 Years)	<65	Placebo qd + Fulv	5/ 88 (5.7)	NE (NE, NE)	0.719	0.80	(0.24, 2.66)
	>=65		7/ 83 (8.4)	NE (NE, NE)			
	<65	Alpelisib 300mg qd + Fulv	6/ 95 (6.3)	NE (NE, NE)	0.843	0.89	(0.30, 2.66)
	>=65		6/ 74 (8.1)	NE (NE, NE)			
Age (<75 Years/=75 Years)	<75	Placebo qd + Fulv	10/145 (6.9)	NE (NE, NE)	0.728	0.86	(0.36, 2.03)
	>=75		2/ 26 (7.7)	NE (NE, NE)			
	<75	Alpelisib 300mg qd + Fulv	11/149 (7.4)	NE (NE, NE)	0.860	0.78	(0.07, 9.01)
	>=75		1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	No	Placebo qd + Fulv	9/136 (6.6)	NE (NE, NE)	0.997	1.00	(0.40, 2.46)
	Yes		3/ 35 (8.6)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/127 (7.9)	NE (NE, NE)	0.425	0.49	(0.08, 2.93)
	Yes		2/ 42 (4.8)	NE (NE, NE)			
ECOG performance status	0	Placebo qd + Fulv	7/113 (6.2)	NE (NE, NE)	0.608	1.29	(0.48, 3.46)
	1		5/ 57 (8.8)	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/112 (8.9)	NE (NE, NE)	0.188	0.34	(0.07, 1.80)
	1		2/ 56 (3.6)	NE (18.6, NE)			
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + Fulv	4/ 70 (5.7)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive		3/ 19 (15.8)	NE (18.6, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
			--		--
	2/ 23 (8.7)	NE (NE, NE)			
	1/ 45 (2.2)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	NE (NE, NE)	0.535	0.62	(0.14, 2.80)
	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.268	0.29	(0.03, 2.91)
	2/ 24 (8.3)	NE (18.6, NE)	0.754	0.73	(0.10, 5.30)
	5/ 41 (12.2)	NE (NE, NE)	0.087	5.36	(0.62, 46.07)
Endocrine Status	Primary resistant	Placebo qd + Fulv			
	3/ 22 (13.6)	NE (22.2, NE)			
	6/127 (4.7)	NE (NE, NE)			
	3/ 19 (15.8)	NE (18.6, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	NE (NE, NE)	0.593	0.52	(0.05, 5.83)
	10/119 (8.4)	NE (NE, NE)	0.432	1.50	(0.54, 4.15)
	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.268	0.29	(0.03, 2.91)
Estr. & Progest. receptor status	Both positive	Placebo qd + Fulv			
	11/131 (8.4)	NE (NE, NE)			
	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)			
	8/118 (6.8)	NE (NE, NE)	0.499	0.73	(0.29, 1.83)
	4/ 46 (8.7)	NE (27.6, NE)	0.366	2.66	(0.29, 24.05)
Prior chemotherapy use	Adjuvant	Placebo qd + Fulv			
	7/ 83 (8.4)	NE (NE, NE)			
	2/ 22 (9.1)	NE (22.2, NE)			
	3/ 65 (4.6)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	NE (NE, NE)	0.246	0.49	(0.14, 1.68)
	4/ 78 (5.1)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Neoadjuvant		2/ 24 (8.3)	NE (12.9, NE)	0.346	0.39	(0.05, 2.98)
Line of adv. anti-cancer treatment	No Prior Use	6/ 67 (9.0)	NE (NE, NE)	0.337	1.94	(0.48, 7.82)
	First Line	Placebo qd + 7/ 89 (7.9)	NE (NE, NE)			
Second Line	First Line	5/ 81 (6.2)	NE (NE, NE)	0.216	0.46	(0.14, 1.60)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 88 (4.5)	NE (NE, NE)			
Presence of liver metastases	Second Line	8/ 79 (10.1)	NE (NE, NE)	0.476	1.50	(0.49, 4.59)
	No	Placebo qd + 11/118 (9.3)	NE (NE, NE)			
Yes	No	1/ 53 (1.9)	NE (9.2, NE)	0.618	0.80	(0.34, 1.90)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/120 (8.3)	NE (NE, NE)			
Presence of lung metastases	Yes	2/ 49 (4.1)	NE (NE, NE)	0.687	1.63	(0.15, 18.27)
	No	Placebo qd + 8/103 (7.8)	NE (NE, NE)			
Yes	No	4/ 68 (5.9)	NE (NE, NE)	0.384	0.64	(0.23, 1.77)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	7/112 (6.3)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	Yes	5/ 57 (8.8)	NE (NE, NE)	0.634	1.38	(0.37, 5.13)
	< 3	Placebo qd + 8/112 (7.1)	NE (NE, NE)			
>= 3	< 3	4/ 59 (6.8)	NE (22.2, NE)	0.716	0.83	(0.31, 2.22)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	8/121 (6.6)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by Exon 20 location	>= 3	4/ 48 (8.3)	NE (NE, NE)	0.865	1.13	(0.28, 4.64)
	Placebo qd + 4/ 80 (5.0)	NE (NE, NE)				
Exon 9	Exon 20	6/ 77 (7.8)	NE (NE, NE)	0.994	0.99	(0.27, 3.72)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 92 (5.4)	NE (NE, NE)			
Exon 9	Exon 9	7/ 68 (10.3)	NE (NE, NE)	0.744	1.20	(0.40, 3.57)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup				Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
PIK3CA Mutation	E542K	Placebo	qd +	4/ 29 (13.8)	NE (22.2, NE)	0.823	0.83	(0.18, 3.84)
		Fulv						
	E545X			1/ 43 (2.3)	NE (NE, NE)			
	H1047X			4/ 80 (5.0)	NE (NE, NE)			
Progesterone receptor status	E542K	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	3/ 20 (15.0)	NE (27.6, NE)	0.223	3.59	(0.40, 32.19)
	E545X			4/ 45 (8.9)	NE (NE, NE)			
	H1047X			5/ 92 (5.4)	NE (NE, NE)			
Prior Tamoxifen use	Negative	Placebo	qd +	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)	0.366	2.66	(0.29, 24.05)
		Fulv						
	Positive			11/131 (8.4)	NE (NE, NE)			
	Negative	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	4/ 46 (8.7)	NE (27.6, NE)			
PTEN loss of expression	Positive			8/120 (6.7)	NE (NE, NE)	0.482	0.72	(0.29, 1.80)
	No	Placebo	qd +	7/110 (6.4)	NE (NE, NE)			
		Fulv						
	Yes			5/ 61 (8.2)	NE (NE, NE)			
Race	No	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	8/109 (7.3)	NE (NE, NE)	0.883	1.08	(0.39, 2.98)
	Yes			4/ 60 (6.7)	NE (NE, NE)			
	No	Placebo	qd +	10/156 (6.4)	NE (NE, NE)			
Race	Yes			1/ 14 (7.1)	NE (4.9, NE)	0.399	0.56	(0.15, 2.15)
	No	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	11/163 (6.7)	NE (NE, NE)			
	Yes			1/ 6 (16.7)	NE (1.8, NE)			
Race	Asian	Placebo	qd +	2/ 40 (5.0)	NE (NE, NE)	0.248	0.00	(0.00, NE)
		Fulv						
	Black or African American			0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other			2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)			
	White			8/108 (7.4)	NE (NE, NE)			
	Asian	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	5/ 34 (14.7)	NE (12.9, NE)			
	Black or African American			0/ 1 (0.0)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Region	Other	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)	0.079	0.00	(0.00, NE)	
	White	7/117 (6.0)	NE (NE, NE)	0.453	0.68	(0.24, 1.89)	
	Asia	Placebo qd + Fulv	2/ 38 (5.3)	NE (NE, NE)			
		Europe	8/ 86 (9.3)	NE (NE, NE)			
	Latin America	1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)				
	North America	1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)				
	Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
Prior CDK4/6 inhibitor	Asia	5/ 32 (15.6)	NE (12.9, NE)	0.170	3.00	(0.58, 15.54)	
	Europe	5/ 86 (5.8)	NE (NE, NE)	0.222	0.50	(0.16, 1.55)	
	Latin America	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)	0.232	0.00	(0.00, NE)	
	North America	1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)	0.957	0.93	(0.06, 14.83)	
	Other	1/ 18 (5.6)	NE (NE, NE)	0.480	4.71E7	(0.00, NE)	
	No prior use	Placebo qd + Fulv	12/160 (7.5)	NE (NE, NE)			
		Prior use	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
Presence of lung and/or liver metastases	No prior use	11/160 (6.9)	NE (NE, NE)	0.565	0.78	(0.35, 1.78)	
	Prior use	1/ 9 (11.1)	NE (1.8, NE)	0.273	9.79E7	(0.00, NE)	
	Absent	10/ 86 (11.6)	NE (NE, NE)				
Visceral disease	Present	2/ 85 (2.4)	NE (NE, NE)				
	Absent	6/ 85 (7.1)	NE (NE, NE)	0.164	0.49	(0.18, 1.36)	
	Present	6/ 84 (7.1)	NE (NE, NE)	0.171	2.91	(0.59, 14.47)	
No	Placebo qd + Fulv	8/ 72 (11.1)	NE (NE, NE)				
	Yes	4/ 99 (4.0)	NE (NE, NE)				
	No	5/ 76 (6.6)	NE (NE, NE)	0.211	0.49	(0.16, 1.52)	
Yes	7/ 93 (7.5)	NE (NE, NE)	0.319	1.86	(0.54, 6.44)		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.

[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.

[c] Hazard Ratio of Alpelisib combination versus reference placebo arm

[d] Based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t113_14i.sas@@/main/1 05AUG20:13:46

Final

Table 11.3-15.i
Time to first serious AESI 'Pancreatitis' by treatment in subgroup i
(Safety Set, PIK3CA mutant cohort)

Kein Ereignis

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 11.3-16.i
Time to first AESI 'Pneumonitis' by treatment in subgroup i
(Safety Set, PIK3CA mutant cohort)

Subgroup		Events/N (%)		Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age (<65 Years/=65 Years)	<65	Placebo	qd +	1/ 88 (1.1)	0.695	1.61	(0.14, 18.01)
	>=65	Fulv		0/ 83 (0.0)			
	<65	Alpelisib	300mg	2/ 95 (2.1)	0.682	1.64	(0.15, 18.27)
	>=65	qd + Fulv		0/ 74 (0.0)			
Age (<75 Years/=75 Years)	<75	Placebo	qd +	1/145 (0.7)	0.682	1.64	(0.15, 18.27)
	>=75	Fulv		0/ 26 (0.0)			
	<75	Alpelisib	300mg	2/149 (1.3)	0.975	0.96	(0.06, 15.32)
	>=75	qd + Fulv		0/ 20 (0.0)			
Bone lesions only	No	Placebo	qd +	1/136 (0.7)	0.392	2.25E7	(0.00, NE)
	Yes	Fulv		0/ 35 (0.0)			
	No	Alpelisib	300mg	1/127 (0.8)	0.906	0.85	(0.05, 13.59)
	Yes	qd + Fulv		1/ 42 (2.4)			
ECOG performance status	0	Placebo	qd +	1/113 (0.9)	0.363	6.74E7	(0.00, NE)
	1	Fulv		0/ 57 (0.0)			
	0	Alpelisib	300mg	1/112 (0.9)	0.363	6.74E7	(0.00, NE)
	1	qd + Fulv		1/ 56 (1.8)			
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	Placebo	qd +	1/ 70 (1.4)	0.363	6.74E7	(0.00, NE)
	First Line Endocrine Sensitive	Fulv		0/ 19 (0.0)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)			0/ 23 (0.0)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)	--	--	
Second Line (progression following metastatic treatment only)					
First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv 2/ 68 (2.9)	NE (NE, NE)	0.670	1.68	(0.15, 18.81)
First Line Endocrine Sensitive		0/ 20 (0.0)			
Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)		0/ 24 (0.0)			
Second Line (progression following metastatic treatment only)		0/ 41 (0.0)			
Endocrine Status	Primary resistant	Placebo qd + Fulv 0/ 22 (0.0)			
	Secondary resistant	1/127 (0.8)			
	Sensitive	0/ 19 (0.0)			
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv 0/ 23 (0.0)			
	Secondary resistant	2/119 (1.7)	0.604	1.87	(0.17, 20.73)
Estr. & Progest. receptor status	Sensitive	0/ 20 (0.0)			
	Both positive	Placebo qd + Fulv 0/131 (0.0)			
	Positive Negative	1/ 38 (2.6)			
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv 0/118 (0.0)			
Prior chemotherapy use	Positive Negative	1/ 46 (2.2)	0.865	0.79	(0.05, 12.72)
	Adjuvant	Placebo qd + Fulv 0/ 83 (0.0)			
	Neoadjuvant	1/ 22 (4.5)			
	No Prior Use	0/ 65 (0.0)			
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv 2/ 78 (2.6)	0.183	2.64E7	(0.00, NE)
Line of adv. anti-cancer treatment	Neoadjuvant	0/ 24 (0.0)	0.280	0.00	(0.00, NE)
	No Prior Use	0/ 67 (0.0)			
	First Line	Placebo qd + Fulv 1/ 89 (1.1)			
	Second Line	0/ 81 (0.0)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup				Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of liver metastases	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv		2/ 88 (2.3)	NE (NE, NE)	0.693	1.62	(0.14, 18.05)
	Second Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv		0/ 79 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Placebo qd + Fulv		1/118 (0.8)	NE (NE, NE)			
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv		0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)	0.640	1.76	(0.16, 19.42)
Presence of lung metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv		2/120 (1.7)	NE (NE, NE)			
	Yes	Placebo qd + Fulv		0/ 49 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv		2/112 (1.8)	NE (NE, NE)	0.236	2.18E7	(0.00, NE)
	Yes	Placebo qd + Fulv		0/ 103 (0.0)	NE (NE, NE)	0.350	0.00	(0.00, NE)
Number of metastatic sites	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv		1/ 59 (1.7)	NE (NE, NE)			
	>= 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv		1/121 (0.8)	NE (NE, NE)	0.385	2.3E7	(0.00, NE)
	< 3	Placebo qd + Fulv		1/ 48 (2.1)	NE (NE, NE)	0.980	0.97	(0.06, 15.58)
	>= 3	Placebo qd + Fulv		0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation location	by Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv		1/ 77 (1.3)	NE (NE, NE)			
	Exon 9	Alpelisib 300mg qd + Fulv		2/ 92 (2.2)	NE (NE, NE)	0.246	2.1E7	(0.00, NE)
	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv		0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)	0.347	0.00	(0.00, NE)
	Exon 9	Placebo qd + Fulv		1/ 29 (3.4)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E545X	Alpelisib 300mg qd + Fulv		0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)			
	H1047X	Alpelisib 300mg qd + Fulv		0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)	0.450	0.00	(0.00, NE)
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv		0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup		Events/N (%)		Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	H1047X Negative	Placebo	qd +	2/ 92 (2.2)	0.246	2.1E7	(0.00, NE)
		Fulv		1/ 38 (2.6)			
	Positive			0/131 (0.0)	0.865	0.79	(0.05, 12.72)
	Negative	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	1/ 46 (2.2)			
Prior Tamoxifen use	Positive			0/120 (0.0)	0.965	0.94	(0.06, 15.13)
	No	Placebo	qd + Fulv	1/110 (0.9)			
	Yes			0/ 61 (0.0)	0.336	7.46E7	(0.00, NE)
	No	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	1/109 (0.9)			
PTEN loss of expression	Yes			1/ 60 (1.7)	0.681	1.65	(0.15, 18.20)
	No	Placebo	qd + Fulv	1/156 (0.6)			
	Yes			0/ 14 (0.0)	0.747	1.48	(0.13, 16.47)
	No	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	2/163 (1.2)			
Race	Yes			0/ 6 (0.0)	0.747	1.48	(0.13, 16.47)
	Asian	Placebo	qd + Fulv	0/ 40 (0.0)			
	Black or African American			0/ 3 (0.0)	0.747	1.48	(0.13, 16.47)
	Other			0/ 20 (0.0)			
	White			1/108 (0.9)	0.747	1.48	(0.13, 16.47)
	Asian	Alpelisib 300mg	qd + Fulv	0/ 34 (0.0)			
	Black or African American			0/ 1 (0.0)	0.747	1.48	(0.13, 16.47)
	Other			0/ 17 (0.0)			
Region	White			2/117 (1.7)	0.747	1.48	(0.13, 16.47)
	Asia	Placebo	qd + Fulv	0/ 38 (0.0)			
	Europe			1/ 86 (1.2)	0.747	1.48	(0.13, 16.47)
	Latin America			0/ 17 (0.0)			
	North America			0/ 24 (0.0)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Prior CDK4/6 inhibitor	Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	0.710	1.57	(0.14, 17.51)
	Asia	0/ 32 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Europe	2/ 86 (2.3)	NE (NE, NE)			
	Latin America	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)			
	North America	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other	0/ 18 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	1/160 (0.6)	NE (NE, NE)			
	Prior use	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	2/160 (1.3)	NE (NE, NE)			
	Prior use	0/ 9 (0.0)	NE (NE, NE)			
Presence of lung and/or liver metastases	Absent	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)	0.205	2.42E7	(0.00, NE)
	Present	1/ 85 (1.2)	NE (NE, NE)			
	Absent	2/ 85 (2.4)	NE (NE, NE)			
	Present	0/ 84 (0.0)	NE (NE, NE)			
Visceral disease	No	0/ 72 (0.0)	NE (NE, NE)	0.317	0.00	(0.00, NE)
	Yes	1/ 99 (1.0)	NE (NE, NE)			
	No	2/ 76 (2.6)	NE (NE, NE)			
	Yes	0/ 93 (0.0)	NE (NE, NE)			

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.

[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.

[c] Hazard Ratio of Alpelisib combination versus reference placebo arm

[d] Based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t113_16i.sas@@/main/1 05AUG20:13:49

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 11.3-17.i
Time to first grade 3/4 AESI 'Pneumonitis' by treatment in subgroup i
(Safety Set, PIK3CA mutant cohort)

und

Table 11.3-18.i
Time to first serious AESI 'Pneumonitis' by treatment in subgroup i
(Safety Set, PIK3CA mutant cohort)

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age (<65 Years/=65 Years)	<65	Placebo qd + 1/ 88 (1.1)	NE (NE, NE)	0.336	0.00	(0.00, NE)
	>=65	Fulv 0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
	<65	Alpelisib 300mg qd + Fulv 0/ 95 (0.0)	NE (NE, NE)	0.321	0.00	(0.00, NE)
	>=65	Placebo qd + 1/145 (0.7)	NE (NE, NE)			
Age (<75 Years/=75 Years)	<75	Fulv 0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)	0.317	0.00	(0.00, NE)
	>=75	Alpelisib 300mg qd + Fulv 0/149 (0.0)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	No	Placebo qd + 1/136 (0.7)	NE (NE, NE)	0.317	0.00	(0.00, NE)
	Yes	Fulv 0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv 0/127 (0.0)	NE (NE, NE)	0.317	0.00	(0.00, NE)
	Yes	Placebo qd + 1/113 (0.9)	NE (NE, NE)			
ECOG performance status	0	Fulv 0/ 42 (0.0)	NE (NE, NE)	0.317	0.00	(0.00, NE)
	1	Placebo qd + 1/113 (0.9)	NE (NE, NE)			
		Fulv 0/ 57 (0.0)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]		Cox model [a]	
			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Endocr. Status & Line of Therapy	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/112 (0.0)	NE (NE, NE)	0.304	0.00 (0.00, NE)
	1	Placebo qd + Fulv	0/ 56 (0.0)	NE (NE, NE)		
	First Line Endocrine Resistant	1/ 70 (1.4)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
Endocrine Status	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)	0.350	0.00 (0.00, NE)	
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 68 (0.0)			NE (NE, NE)
	First Line Endocrine Sensitive	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following metastatic treatment only)	0/ 41 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Primary resistant	Placebo qd + Fulv	0/ 22 (0.0)			NE (NE, NE)
	Secondary resistant	1/127 (0.8)	NE (NE, NE)			
	Sensitive	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 23 (0.0)			NE (NE, NE)
Estr. & Progest. receptor status	Secondary resistant Sensitive	0/119 (0.0)	NE (NE, NE)	0.342	0.00 (0.00, NE)	
	Both positive	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative	Placebo qd + Fulv	0/131 (0.0)			NE (NE, NE)
	Both positive	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)			
Prior chemotherapy use	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/118 (0.0)	NE (NE, NE)	0.305	0.00 (0.00, NE)
	Positive Negative Adjuvant	Placebo qd + Fulv	0/ 46 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Positive Negative Adjuvant	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant	1/ 22 (4.5)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Line of adv. anti-cancer treatment	No Prior Use Adjuvant	0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)	0.280	0.00	(0.00, NE)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 78 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Neoadjuvant No Prior Use First Line	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Placebo qd + Fulv	0/ 67 (0.0)	NE (NE, NE)			
Presence of liver metastases	Second Line First Line	1/ 89 (1.1)	NE (NE, NE)	0.334	0.00	(0.00, NE)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line No	0/ 79 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Placebo qd + Fulv	1/118 (0.8)	NE (NE, NE)			
Presence of lung metastases	Yes No	0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)	0.309	0.00	(0.00, NE)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/120 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes No	0/ 49 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Placebo qd + Fulv	0/103 (0.0)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	Yes No	1/ 68 (1.5)	NE (NE, NE)	0.350	0.00	(0.00, NE)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/112 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes < 3	0/ 57 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Placebo qd + Fulv	0/112 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	>= 3 < 3	1/ 59 (1.7)	NE (NE, NE)	0.349	0.00	(0.00, NE)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/121 (0.0)	NE (NE, NE)			
	>= 3 Exon 20	0/ 48 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Placebo qd + Fulv	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Exon 9 Exon 20	1/ 77 (1.3)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 92 (0.0)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup		Events/N (%)		Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
					p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
PIK3CA Mutation	Exon 9	Placebo	qd +	0/ 68 (0.0)	0.347	0.00	(0.00, NE)	
	E542K			1/ 29 (3.4)				
	E545X H1047X E542K	Fulv	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 43 (0.0)	0.450	0.00	(0.00, NE)	
				0/ 80 (0.0)				
Progesterone receptor status	Negative	Placebo	qd +	0/ 45 (0.0)	0.305	0.00	(0.00, NE)	
				0/ 92 (0.0)				
	Positive Negative	Fulv	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 38 (2.6)	0.305	0.00	(0.00, NE)	
				0/ 46 (0.0)				
Prior Tamoxifen use	Positive	Placebo	qd +	0/120 (0.0)	0.339	0.00	(0.00, NE)	
	No			1/110 (0.9)				
PTEN loss of expression	Yes	Fulv	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 61 (0.0)	0.295	0.00	(0.00, NE)	
				0/109 (0.0)				
	No	Placebo	qd +	0/ 60 (0.0)	0.295	0.00	(0.00, NE)	
				1/156 (0.6)				
Race	Yes	Fulv	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 14 (0.0)	0.295	0.00	(0.00, NE)	
				0/163 (0.0)				
	Asian	Placebo	qd +	0/ 6 (0.0)	0.295	0.00	(0.00, NE)	
				0/ 40 (0.0)				
		Black or African American	Fulv	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 3 (0.0)	0.295	0.00	(0.00, NE)
					0/ 20 (0.0)			
Other	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/108 (0.9)	0.295	0.00	(0.00, NE)			
White		0/ 34 (0.0)						
Asian								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup		Events/N (%)		Median Time (95% CI) (months) [b]		Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Region	Black or African American	0/ 1 (0.0)	NE (NE, NE)	0.297	0.00	(0.00, NE)		
	Other	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)					
	White	0/117 (0.0)	NE (NE, NE)					
	Asia	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)					
		Placebo qd + Fulv						
	Europe	1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE)					
	Latin America	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)					
	North America	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)					
	Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)					
	Asia	0/ 32 (0.0)	NE (NE, NE)					
Prior CDK4/6 inhibitor		Alpelisib 300mg qd + Fulv		0.317	0.00	(0.00, NE)		
	Europe	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)					
	Latin America	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)					
	North America	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)					
	Other	0/ 18 (0.0)	NE (NE, NE)					
	No prior use	0/ 160 (0.6)	NE (NE, NE)					
		Placebo qd + Fulv						
	Prior use	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)					
	No prior use	0/160 (0.0)	NE (NE, NE)					
		Alpelisib 300mg qd + Fulv						
Presence of lung and/or liver metastases	Prior use	0/ 9 (0.0)	NE (NE, NE)	0.317	0.00	(0.00, NE)		
	Absent	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)					
		Placebo qd + Fulv						
	Present	1/ 85 (1.2)	NE (NE, NE)					
Visceral disease	Absent	0/ 85 (0.0)	NE (NE, NE)	0.317	0.00	(0.00, NE)		
		Alpelisib 300mg qd + Fulv						
	Present	0/ 84 (0.0)	NE (NE, NE)					
	No	0/ 72 (0.0)	NE (NE, NE)					
		Placebo qd + Fulv						
	Yes	1/ 99 (1.0)	NE (NE, NE)					
No	0/ 76 (0.0)	NE (NE, NE)						
	Alpelisib 300mg qd + Fulv							
	Yes	0/ 93 (0.0)	NE (NE, NE)	0.317	0.00	(0.00, NE)		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.

[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.

[c] Hazard Ratio of Alpelisib combination versus reference placebo arm

[d] Based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t113_17i.sas@@/main/1 05AUG20:13:49

Final

Table 11.3-19.i
Time to first AESI 'Severe cutaneous reactions' by treatment in subgroup i
(Safety Set, PIK3CA mutant cohort)

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age (<65 Years/=65 Years)	<65	Placebo qd + 0/ 88 (0.0)	NE (NE, NE)	0.364	2.47E7	(0.00, NE)
	>=65	Fulv 0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
	<65	Alpelisib 300mg qd + Fulv 1/ 95 (1.1)	NE (NE, NE)	0.167	2.82E7	(0.00, NE)
	>=65	2/ 74 (2.7)	NE (NE, NE)			
Age (<75 Years/=75 Years)	<75	Placebo qd + 0/145 (0.0)	NE (NE, NE)	0.083	2.98E7	(0.00, NE)
	>=75	Fulv 0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)			
	<75	Alpelisib 300mg qd + Fulv 3/149 (2.0)	NE (NE, NE)	0.074	3.16E7	(0.00, NE)
	>=75	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	No	Placebo qd + 0/136 (0.0)	NE (NE, NE)	0.087	2.89E7	(0.00, NE)
	Yes	Fulv 0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv 3/127 (2.4)	NE (NE, NE)	0.087	2.89E7	(0.00, NE)
	Yes	0/ 42 (0.0)	NE (NE, NE)			
ECOG performance status	0	Placebo qd + 0/113 (0.0)	NE (NE, NE)	0.087	2.89E7	(0.00, NE)
	1	Fulv 0/ 57 (0.0)	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv 3/112 (2.7)	NE (NE, NE)	0.087	2.89E7	(0.00, NE)
	1	0/ 56 (0.0)	NE (NE, NE)			
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + 0/ 70 (0.0)	NE (NE, NE)	0.087	2.89E7	(0.00, NE)
	First Line Endocrine Sensitive	Fulv 0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)	--	--	
Second Line (progression following metastatic treatment only)					
First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 68 (2.9)	NE (NE, NE)	0.125	3.52E7 (0.00, NE)
First Line Endocrine Sensitive		1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.298	8.74E7 (0.00, NE)
Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)		0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)		
Second Line (progression following metastatic treatment only)		0/ 41 (0.0)	NE (NE, NE)		
Endocrine Status	Primary resistant	Placebo qd + Fulv	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)	
	Secondary resistant		0/127 (0.0)	NE (NE, NE)	
	Sensitive		0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)	
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 23 (4.3)	NE (NE, NE)	0.361 6.79E7 (0.00, NE)
	Secondary resistant		1/119 (0.8)	NE (NE, NE)	0.284 3.42E7 (0.00, NE)
Estr. & Progest. receptor status	Both positive	Placebo qd + Fulv	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.298 8.74E7 (0.00, NE)
	Positive Negative		0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)	
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/118 (2.5)	NE (NE, NE)	0.069 3.28E7 (0.00, NE)
Prior chemotherapy use	Positive Negative		0/ 46 (0.0)	NE (NE, NE)	
	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)	
	Neoadjuvant		0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)	
	No Prior Use		0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)	
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 78 (0.0)	NE (NE, NE)	
	Neoadjuvant		1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)	0.355 6.96E7 (0.00, NE)
Line of adv. anti-cancer treatment	No Prior Use		2/ 67 (3.0)	NE (NE, NE)	0.156 2.99E7 (0.00, NE)
	First Line	Placebo qd + Fulv	0/ 89 (0.0)	NE (NE, NE)	
	Second Line		0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup				Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of liver metastases	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv		3/ 88 (3.4)	NE (NE, NE)	0.077	3.09E7	(0.00, NE)
	Second Line	Placebo qd + Fulv		0/ 79 (0.0)	NE (NE, NE)			
Presence of lung metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv		0/118 (0.0)	NE (NE, NE)	0.162	2.89E7	(0.00, NE)
	Yes	Placebo qd + Fulv		0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)	0.297	3.23E7	(0.00, NE)
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv		2/120 (1.7)	NE (NE, NE)	0.337	2.74E7	(0.00, NE)
	Yes	Placebo qd + Fulv		1/ 49 (2.0)	NE (NE, NE)	0.125	3.52E7	(0.00, NE)
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv		2/ 57 (3.5)	NE (NE, NE)	0.328	2.83E7	(0.00, NE)
	>= 3	Placebo qd + Fulv		0/112 (0.0)	NE (NE, NE)	0.123	3.57E7	(0.00, NE)
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv		2/ 48 (4.2)	NE (NE, NE)	0.182	2.65E7	(0.00, NE)
	Exon 9	Placebo qd + Fulv		0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)	0.266	3.73E7	(0.00, NE)
	Exon 9	Alpelisib 300mg qd + Fulv		0/ 77 (0.0)	NE (NE, NE)	0.317	8.04E7	(0.00, NE)
	E542K	Placebo qd + Fulv		1/ 68 (1.5)	NE (NE, NE)			
	E545X	Alpelisib 300mg qd + Fulv		0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)			
	H1047X	Placebo qd + Fulv		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv		0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E545X	Placebo qd + Fulv		0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
				1/ 45 (2.2)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup				Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	H1047X Negative	Placebo	qd +	2/ 92 (2.2)	NE (NE, NE)	0.182	2.65E7	(0.00, NE)
		Fulv		0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative	Alpelisib	300mg qd + Fulv	0/131 (0.0)	NE (NE, NE)			
Prior Tamoxifen use	Positive No	Placebo	qd +	3/120 (2.5)	NE (NE, NE)	0.072	3.2E7	(0.00, NE)
		Fulv		0/110 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes No	Alpelisib	300mg qd + Fulv	0/ 61 (0.0)	NE (NE, NE)	0.077	3.1E7	(0.00, NE)
				3/109 (2.8)	NE (NE, NE)			
PTEN loss of expression	Yes No	Placebo	qd +	0/ 60 (0.0)	NE (NE, NE)	0.092	2.8E7	(0.00, NE)
		Fulv		0/156 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes No	Alpelisib	300mg qd + Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)	0.092	2.8E7	(0.00, NE)
				3/163 (1.8)	NE (NE, NE)			
Race	Yes Asian	Placebo	qd +	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	0.062	9.51E7	(0.00, NE)
		Fulv		0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Black or African American			0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other			0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
	White	Alpelisib	300mg qd + Fulv	0/108 (0.0)	NE (NE, NE)	0.062	9.51E7	(0.00, NE)
	Asian			3/ 34 (8.8)	NE (NE, NE)			
	Black or African American			0/ 1 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other			0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)			
Region	White	Placebo	qd +	0/117 (0.0)	NE (NE, NE)	0.062	9.51E7	(0.00, NE)
	Asia	Fulv		0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Europe			0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Latin America			0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)			
	North America			0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c] 95% CI [d]
Other Asia	Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	0.062	9.52E7 (0.00, NE)
	Asia	3/ 32 (9.4)	NE (NE, NE)		
	Europe	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Latin America	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)		
	North America	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)		
Prior CDK4/6 inhibitor	Other	0/ 18 (0.0)	NE (NE, NE)	0.081	3.01E7 (0.00, NE)
	No prior use	0/160 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Prior use	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)		
Presence of lung and/or liver metastases	No prior use	3/160 (1.9)	NE (NE, NE)	0.317	2.96E7 (0.00, NE)
	Prior use	0/ 9 (0.0)	NE (NE, NE)		
	Absent	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)		
Visceral disease	Present	0/ 85 (0.0)	NE (NE, NE)	0.152	3.04E7 (0.00, NE)
	Absent	1/ 85 (1.2)	NE (NE, NE)		
	Present	2/ 84 (2.4)	NE (NE, NE)		
No	No	0/ 72 (0.0)	NE (NE, NE)	0.335	2.76E7 (0.00, NE)
	Yes	0/ 99 (0.0)	NE (NE, NE)		
	No	1/ 76 (1.3)	NE (NE, NE)		
Yes	2/ 93 (2.2)	NE (NE, NE)	0.152	3.04E7 (0.00, NE)	

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.

[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.

[c] Hazard Ratio of Alpelisib combination versus reference placebo arm

[d] Based on a Wald test from Cox regression model.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 11.3-20.i
Time to first grade 3/4 AESI 'Severe cutaneous reactions' by treatment in subgroup i
(Safety Set, PIK3CA mutant cohort)

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c] 95% CI [d]	
Age (<65 Years/=65 Years)	<65	Placebo qd + 0/ 88 (0.0)	NE (NE, NE)	0.364	2.47E7	(0.00, NE)
	>=65	Fulv 0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
	<65	Alpelisib 300mg qd + Fulv 1/ 95 (1.1)	NE (NE, NE)	0.167	2.82E7	(0.00, NE)
	>=65	2/ 74 (2.7)	NE (NE, NE)			
Age (<75 Years/=75 Years)	<75	Placebo qd + 0/145 (0.0)	NE (NE, NE)	0.083	2.98E7	(0.00, NE)
	>=75	Fulv 0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)			
	<75	Alpelisib 300mg qd + Fulv 3/149 (2.0)	NE (NE, NE)	0.074	3.16E7	(0.00, NE)
	>=75	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	No	Placebo qd + 0/136 (0.0)	NE (NE, NE)	0.087	2.89E7	(0.00, NE)
	Yes	Fulv 0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv 3/127 (2.4)	NE (NE, NE)	0.087	2.89E7	(0.00, NE)
	Yes	0/ 42 (0.0)	NE (NE, NE)			
ECOG performance status	0	Placebo qd + 0/113 (0.0)	NE (NE, NE)	0.087	2.89E7	(0.00, NE)
	1	Fulv 0/ 57 (0.0)	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv 3/112 (2.7)	NE (NE, NE)	0.087	2.89E7	(0.00, NE)
	1	0/ 56 (0.0)	NE (NE, NE)			
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	Placebo qd + 0/ 70 (0.0)	NE (NE, NE)	0.087	2.89E7	(0.00, NE)
	First Line Endocrine Sensitive	Fulv 0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)	--	--	
Second Line (progression following metastatic treatment only)					
First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 68 (2.9)	NE (NE, NE)	0.125	3.52E7 (0.00, NE)
First Line Endocrine Sensitive		1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.298	8.74E7 (0.00, NE)
Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)		0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)		
Second Line (progression following metastatic treatment only)		0/ 41 (0.0)	NE (NE, NE)		
Endocrine Status	Primary resistant	Placebo qd + Fulv	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)	
	Secondary resistant		0/127 (0.0)	NE (NE, NE)	
	Sensitive		0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)	
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 23 (4.3)	NE (NE, NE)	0.361 6.79E7 (0.00, NE)
	Secondary resistant		1/119 (0.8)	NE (NE, NE)	0.284 3.42E7 (0.00, NE)
	Sensitive		1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.298 8.74E7 (0.00, NE)
Estr. & Progest. receptor status	Both positive	Placebo qd + Fulv	0/131 (0.0)	NE (NE, NE)	
	Positive Negative		0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)	
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/118 (2.5)	NE (NE, NE)	0.069 3.28E7 (0.00, NE)
Prior chemotherapy use	Positive Negative		0/ 46 (0.0)	NE (NE, NE)	
	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)	
	Neoadjuvant		0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)	
	No Prior Use		0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)	
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 78 (0.0)	NE (NE, NE)	
	Neoadjuvant		1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)	0.355 6.96E7 (0.00, NE)
	No Prior Use		2/ 67 (3.0)	NE (NE, NE)	0.156 2.99E7 (0.00, NE)
Line of adv. anti-cancer treatment	First Line	Placebo qd + Fulv	0/ 89 (0.0)	NE (NE, NE)	
	Second Line		0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup				Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of liver metastases	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv		3/ 88 (3.4)	NE (NE, NE)	0.077	3.09E7	(0.00, NE)
	Second Line			0/ 79 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Placebo Fulv	qd +	0/118 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes			0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)			
Presence of lung metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv		2/120 (1.7)	NE (NE, NE)	0.162	2.89E7	(0.00, NE)
	Yes			1/ 49 (2.0)	NE (NE, NE)	0.297	3.23E7	(0.00, NE)
	No	Placebo Fulv	qd +	0/103 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes			0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)	0.337	2.74E7	(0.00, NE)
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv		1/112 (0.9)	NE (NE, NE)	0.125	3.52E7	(0.00, NE)
	Yes			2/ 57 (3.5)	NE (NE, NE)			
	< 3	Placebo Fulv	qd +	0/112 (0.0)	NE (NE, NE)			
	>= 3			0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)	0.328	2.83E7	(0.00, NE)
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv		1/121 (0.8)	NE (NE, NE)	0.123	3.57E7	(0.00, NE)
	>= 3			2/ 48 (4.2)	NE (NE, NE)			
	Exon 20	Placebo Fulv	qd +	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Exon 9			0/ 77 (0.0)	NE (NE, NE)	0.182	2.65E7	(0.00, NE)
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv		2/ 92 (2.2)	NE (NE, NE)	0.266	3.73E7	(0.00, NE)
	Exon 9			1/ 68 (1.5)	NE (NE, NE)			
	E542K	Placebo Fulv	qd +	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E545X			0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)	0.317	8.04E7	(0.00, NE)
	H1047X			0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv		0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E545X			1/ 45 (2.2)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup				Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Progesterone receptor status	H1047X Negative	Placebo	qd +	2/ 92 (2.2)	NE (NE, NE)	0.182	2.65E7	(0.00, NE)	
		Fulv		0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Positive Negative	Alpelisib	300mg qd + Fulv	0/131 (0.0)	NE (NE, NE)				
Prior Tamoxifen use	Positive No	Placebo	qd +	3/120 (2.5)	NE (NE, NE)	0.072	3.2E7	(0.00, NE)	
		Fulv		0/110 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Yes No	Alpelisib	300mg qd + Fulv	0/ 61 (0.0)	NE (NE, NE)	0.077	3.1E7	(0.00, NE)	
				3/109 (2.8)	NE (NE, NE)				
PTEN loss of expression	Yes No	Placebo	qd +	0/ 60 (0.0)	NE (NE, NE)	0.092	2.8E7	(0.00, NE)	
		Fulv		0/156 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Yes No	Alpelisib	300mg qd + Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)	0.092	2.8E7	(0.00, NE)	
				3/163 (1.8)	NE (NE, NE)				
Race	Yes Asian	Placebo	qd +	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	0.062	9.51E7	(0.00, NE)	
		Fulv		0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)				
		Black or African American Other			0/ 3 (0.0)				NE (NE, NE)
		White Asian	Alpelisib	300mg qd + Fulv	0/ 20 (0.0)				NE (NE, NE)
				0/108 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Black or African American Other			0/ 1 (0.0)	NE (NE, NE)				
	White Asia	Placebo	qd +	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)				
		Fulv		0/117 (0.0)	NE (NE, NE)				
Region	Europe			0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Latin America			0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)				
	North America			0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)				
				0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup				Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Prior CDK4/6 inhibitor	Other Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv		0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	0.062	9.52E7	(0.00, NE)
	Europe			0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Latin America			0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)			
	North America			0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other			0/ 18 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	Placebo qd + Fulv		0/160 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Prior use			0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	Alpelisib 300mg qd + Fulv		3/160 (1.9)	NE (NE, NE)			
	Prior use			0/ 9 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Absent	Placebo qd + Fulv		0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
Presence of lung and/or liver metastases	Present			0/ 85 (0.0)	NE (NE, NE)	0.317	2.96E7	(0.00, NE)
	Absent	Alpelisib 300mg qd + Fulv		1/ 85 (1.2)	NE (NE, NE)			
	Present			2/ 84 (2.4)	NE (NE, NE)			
	No	Placebo qd + Fulv		0/ 72 (0.0)	NE (NE, NE)			
Visceral disease	Yes			0/ 99 (0.0)	NE (NE, NE)	0.152	3.04E7	(0.00, NE)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv		1/ 76 (1.3)	NE (NE, NE)			
	Yes			2/ 93 (2.2)	NE (NE, NE)			

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.

[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.

[c] Hazard Ratio of Alpelisib combination versus reference placebo arm

[d] Based on a Wald test from Cox regression model.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 11.3-21.i
Time to first serious AESI 'Severe cutaneous reactions' by treatment in subgroup i
(Safety Set, PIK3CA mutant cohort)

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c] 95% CI [d]	
Age (<65 Years/=65 Years)	<65	Placebo qd + 0/ 88 (0.0)	NE (NE, NE)	0.364	2.47E7	(0.00, NE)
	>=65	Fulv 0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
	<65	Alpelisib 300mg qd + Fulv 1/ 95 (1.1)	NE (NE, NE)	0.167	2.82E7	(0.00, NE)
	>=65	Placebo qd + 2/ 74 (2.7)	NE (NE, NE)			
Age (<75 Years/=75 Years)	<75	Placebo qd + 0/145 (0.0)	NE (NE, NE)	0.083	2.98E7	(0.00, NE)
	>=75	Fulv 0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv 3/149 (2.0)	NE (NE, NE)	0.074	3.16E7	(0.00, NE)
	Yes	Placebo qd + 0/136 (0.0)	NE (NE, NE)			
ECOG performance status	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv 3/127 (2.4)	NE (NE, NE)	0.087	2.89E7	(0.00, NE)
	1	Placebo qd + 0/ 42 (0.0)	NE (NE, NE)			
Endocr. Status & Line of Therapy	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv 3/112 (2.7)	NE (NE, NE)	0.087	2.89E7	(0.00, NE)
	1	Placebo qd + 0/ 56 (0.0)	NE (NE, NE)			
First Line Endocrine Resistant	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv 3/112 (2.7)	NE (NE, NE)	0.087	2.89E7	(0.00, NE)
	1	Placebo qd + 0/ 70 (0.0)	NE (NE, NE)			
First Line Endocrine Sensitive	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv 3/112 (2.7)	NE (NE, NE)	0.087	2.89E7	(0.00, NE)
	1	Placebo qd + 0/ 56 (0.0)	NE (NE, NE)			
Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv 3/112 (2.7)	NE (NE, NE)	0.087	2.89E7	(0.00, NE)
	1	Placebo qd + 0/ 70 (0.0)	NE (NE, NE)			

Subgroup	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)	--	--	
Second Line (progression following metastatic treatment only)					
First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 68 (2.9)	NE (NE, NE)	0.125	3.52E7 (0.00, NE)
First Line Endocrine Sensitive		1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.298	8.74E7 (0.00, NE)
Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)		0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)		
Second Line (progression following metastatic treatment only)		0/ 41 (0.0)	NE (NE, NE)		
Endocrine Status	Primary resistant	Placebo qd + Fulv	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)	
	Secondary resistant		0/127 (0.0)	NE (NE, NE)	
	Sensitive		0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)	
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 23 (4.3)	NE (NE, NE)	0.361 6.79E7 (0.00, NE)
	Secondary resistant		1/119 (0.8)	NE (NE, NE)	0.284 3.42E7 (0.00, NE)
	Sensitive		1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.298 8.74E7 (0.00, NE)
Estr. & Progest. receptor status	Both positive	Placebo qd + Fulv	0/131 (0.0)	NE (NE, NE)	
	Positive Negative		0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)	
	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/118 (2.5)	NE (NE, NE)	0.069 3.28E7 (0.00, NE)
Prior chemotherapy use	Positive Negative		0/ 46 (0.0)	NE (NE, NE)	
	Adjuvant	Placebo qd + Fulv	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)	
	Neoadjuvant		0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)	
	No Prior Use		0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)	
	Adjuvant	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 78 (0.0)	NE (NE, NE)	
	Neoadjuvant		1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)	0.355 6.96E7 (0.00, NE)
	No Prior Use		2/ 67 (3.0)	NE (NE, NE)	0.156 2.99E7 (0.00, NE)
Line of adv. anti-cancer treatment	First Line	Placebo qd + Fulv	0/ 89 (0.0)	NE (NE, NE)	
	Second Line		0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup				Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Presence of liver metastases	First Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv		3/ 88 (3.4)	NE (NE, NE)	0.077	3.09E7	(0.00, NE)
	Second Line	Placebo qd + Fulv		0/ 79 (0.0)	NE (NE, NE)			
Presence of lung metastases	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv		0/118 (0.0)	NE (NE, NE)	0.162	2.89E7	(0.00, NE)
	Yes	Placebo qd + Fulv		0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)	0.297	3.23E7	(0.00, NE)
Number of metastatic sites	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv		2/120 (1.7)	NE (NE, NE)	0.337	2.74E7	(0.00, NE)
	Yes	Placebo qd + Fulv		1/ 49 (2.0)	NE (NE, NE)	0.125	3.52E7	(0.00, NE)
PIK4CA Mutation by location	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv		2/ 57 (3.5)	NE (NE, NE)	0.328	2.83E7	(0.00, NE)
	>= 3	Placebo qd + Fulv		0/112 (0.0)	NE (NE, NE)	0.123	3.57E7	(0.00, NE)
PIK3CA Mutation	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv		2/ 48 (4.2)	NE (NE, NE)	0.182	2.65E7	(0.00, NE)
	Exon 9	Placebo qd + Fulv		0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)	0.266	3.73E7	(0.00, NE)
	Exon 9	Alpelisib 300mg qd + Fulv		0/ 77 (0.0)	NE (NE, NE)	0.317	8.04E7	(0.00, NE)
	E542K	Placebo qd + Fulv		2/ 92 (2.2)	NE (NE, NE)			
	E545X	Alpelisib 300mg qd + Fulv		1/ 68 (1.5)	NE (NE, NE)			
	H1047X	Placebo qd + Fulv		0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv		0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E545X	Placebo qd + Fulv		0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv		0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E545X	Placebo qd + Fulv		1/ 45 (2.2)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup				Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
						p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Progesterone receptor status	H1047X Negative	Placebo	qd +	2/ 92 (2.2)	NE (NE, NE)	0.182	2.65E7	(0.00, NE)
		Fulv		0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Positive Negative	Alpelisib	300mg qd + Fulv	0/131 (0.0)	NE (NE, NE)			
Prior Tamoxifen use	Positive No	Placebo	qd +	3/120 (2.5)	NE (NE, NE)	0.072	3.2E7	(0.00, NE)
		Fulv		0/110 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes No	Alpelisib	300mg qd + Fulv	0/ 61 (0.0)	NE (NE, NE)	0.077	3.1E7	(0.00, NE)
				3/109 (2.8)	NE (NE, NE)			
PTEN loss of expression	Yes No	Placebo	qd +	0/ 60 (0.0)	NE (NE, NE)	0.092	2.8E7	(0.00, NE)
		Fulv		0/156 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Yes No	Alpelisib	300mg qd + Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)	0.092	2.8E7	(0.00, NE)
				3/163 (1.8)	NE (NE, NE)			
Race	Yes Asian	Placebo	qd +	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	0.062	9.51E7	(0.00, NE)
		Fulv		0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Black or African American Other			0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)			
	White Asian	Alpelisib	300mg qd + Fulv	0/20 (0.0)	NE (NE, NE)			
				0/108 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Black or African American Other			0/ 1 (0.0)	NE (NE, NE)			
	White Asia	Placebo	qd +	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)			
Region		Fulv		0/117 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Europe			0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Latin America			0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
	North America			0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)			
				0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Prior CDK4/6 inhibitor	Other Asia	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	0.062	9.52E7	(0.00, NE)
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 32 (9.4)	NE (NE, NE)			
	Europe	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Latin America	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)			
	North America	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Other	0/ 18 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	0/160 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Placebo qd + Fulv					
	Prior use	0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No prior use	3/160 (1.9)	NE (NE, NE)			
Presence of lung and/or liver metastases	Prior use	0/ 9 (0.0)	NE (NE, NE)	0.317	2.96E7	(0.00, NE)
	Absent	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Placebo qd + Fulv					
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 85 (0.0)	NE (NE, NE)			
Visceral disease	Present	2/ 84 (2.4)	NE (NE, NE)	0.152	3.04E7	(0.00, NE)
	No	0/ 72 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Placebo qd + Fulv					
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 99 (0.0)	NE (NE, NE)			
Yes	No	1/ 76 (1.3)	NE (NE, NE)	0.335	2.76E7	(0.00, NE)
	Yes	0/ 99 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Placebo qd + Fulv					
No	Yes	2/ 93 (2.2)	NE (NE, NE)	0.152	3.04E7	(0.00, NE)
	No					

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.

[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.

[c] Hazard Ratio of Alpelisib combination versus reference placebo arm

[d] Based on a Wald test from Cox regression model.

Table 11.3-22.i
Time to first AESI ‘Osteonecrosis of jaw’ by treatment in subgroup i
(Safety Set, PIK3CA mutant cohort)

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age (<65 Years)	<65	0/ 88 (0.0)	NE (NE, NE)			
	>=65	2/ 83 (2.4)	NE (NE, NE)			
Age (<75 Years)	<75	6/ 95 (6.3)	NE (37.7, NE)	0.042	5.84E7	(0.00, NE)
	>=65	5/ 74 (6.8)	NE (NE, NE)	0.246	2.55	(0.49, 13.17)
Age (<75 Years)	<75	1/145 (0.7)	NE (NE, NE)			
	>=75	1/ 26 (3.8)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	No	10/149 (6.7)	NE (NE, NE)	0.029	7.10	(0.91, 55.51)
	Yes	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.807	1.41	(0.09, 23.07)
ECOG performance status	0	1/136 (0.7)	NE (NE, NE)			
	1	1/ 35 (2.9)	NE (NE, NE)			
ECOG performance status	0	7/127 (5.5)	NE (NE, NE)	0.048	6.30	(0.77, 51.25)
	1	4/ 42 (9.5)	NE (37.7, NE)	0.278	3.16	(0.35, 28.43)
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	1/113 (0.9)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	1/ 57 (1.8)	NE (NE, NE)			
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	9/112 (8.0)	NE (NE, NE)	0.018	8.09	(1.02, 63.91)
	First Line Endocrine Sensitive	2/ 56 (3.6)	NE (24.2, NE)	0.964	1.06	(0.09, 12.93)
Endocr. Status & Line of Therapy	First Line Endocrine Resistant	0/ 70 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Endocrine Sensitive	1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)					
Second Line (progression following metastatic treatment only)	1/ 45 (2.2)	NE (NE, NE)					
First Line Endocrine Resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv 4/ 68 (5.9)	NE (37.7, NE)		0.074	6.71E7	(0.00, NE)	
First Line Endocrine Sensitive	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)		0.750	0.64	(0.04, 10.25)	
Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	1/ 24 (4.2)	NE (33.6, NE)					
Second Line (progression following metastatic treatment only)	4/ 41 (9.8)	NE (24.2, NE)		0.154	4.34	(0.48, 39.28)	
Endocrine Status	Primary resistant	Placebo qd + Fulv 0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Secondary resistant	1/127 (0.8)	NE (NE, NE)				
	Sensitive	1/ 19 (5.3)	NE (NE, NE)				
	Primary resistant	Alpelisib 300mg qd + Fulv 1/ 23 (4.3)	NE (13.1, NE)		0.480	1.28E8	(0.00, NE)
Estr. & Progest. receptor status	Secondary resistant	8/119 (6.7)	NE (NE, NE)		0.035	6.89	(0.86, 55.30)
	Sensitive	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)		0.750	0.64	(0.04, 10.25)
	Both positive	Placebo qd + Fulv 2/131 (1.5)	NE (NE, NE)				
	Positive Negative	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				
Prior chemotherapy use	Both positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv 8/118 (6.8)	NE (NE, NE)		0.089	3.55	(0.75, 16.78)
	Positive Negative	3/ 46 (6.5)	NE (18.7, NE)		0.113	7.2E7	(0.00, NE)
	Adjuvant	Placebo qd + Fulv 0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Neoadjuvant	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
No Prior Use Adjuvant	2/ 65 (3.1)	NE (NE, NE)					
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 78 (3.8)	NE (NE, NE)	0.194	5.11E7	(0.00, NE)	
	2/ 24 (8.3)	NE (NE, NE)		0.464	3.55E7	(0.00, NE)	
	No Prior Use	6/ 67 (9.0)	NE (19.4, NE)	0.082	3.79	(0.76, 19.00)	
Line of adv. anti-cancer treatment	First Line	Placebo qd + Fulv	1/ 89 (1.1)	NE (NE, NE)			
	Second Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/ 88 (5.7)	NE (NE, NE)	0.169	4.02	(0.47, 34.52)
Presence of liver metastases	Second Line	Placebo qd + Fulv	6/ 79 (7.6)	NE (33.6, NE)	0.133	4.45	(0.53, 37.35)
	No	2/118 (1.7)	NE (NE, NE)				
Yes	0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)					
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/120 (8.3)	NE (NE, NE)	0.049	4.08	(0.89, 18.69)
Presence of lung metastases	Yes	1/ 49 (2.0)	NE (NE, NE)	0.394	6.07E7	(0.00, NE)	
	No	Placebo qd + Fulv	1/103 (1.0)	NE (NE, NE)			
Yes	1/ 68 (1.5)	NE (NE, NE)					
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/112 (8.9)	NE (37.7, NE)	0.027	7.31	(0.93, 57.23)
Number of metastatic sites	Yes	1/ 57 (1.8)	NE (NE, NE)	0.969	0.95	(0.06, 15.14)	
	< 3	Placebo qd + Fulv	1/112 (0.9)	NE (NE, NE)			
>= 3	1/ 59 (1.7)	NE (NE, NE)					
	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv	10/121 (8.3)	NE (NE, NE)	0.022	7.64	(0.98, 59.78)
PIK4CA Mutation by location	>= 3	1/ 48 (2.1)	NE (NE, NE)	0.959	1.08	(0.07, 17.34)	
	Exon 20	Placebo qd + Fulv	1/ 80 (1.3)	NE (NE, NE)			
Exon 9	1/ 77 (1.3)	NE (NE, NE)					
	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/ 92 (4.3)	NE (37.7, NE)	0.381	2.57	(0.29, 23.00)
Exon 9	6/ 68 (8.8)	NE (NE, NE)		0.055	6.17	(0.74, 51.35)	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

					Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				Median (95% (months) [b]	Time CI)	--	--	
Subgroup			Events/N (%)			p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
PIK3CA Mutation	E542K	Placebo	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)				
	E545X	qd + Fulv	1/ 43 (2.3)	NE (NE, NE)				
	H1047X		1/ 80 (1.3)	NE (NE, NE)				
	E542K	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 20 (5.0)	NE (9.2, NE)	0.317	8.04E7	(0.00, NE)	
Progesterone receptor status	E545X		5/ 45 (11.1)	NE (19.4, NE)	0.159	4.16	(0.48, 35.76)	
	H1047X		4/ 92 (4.3)	NE (37.7, NE)	0.381	2.57	(0.29, 23.00)	
	Negative	Placebo	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Positive	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/131 (1.5)	NE (NE, NE)	0.113	7.2E7	(0.00, NE)	
Prior Tamoxifen use	Negative		3/ 46 (6.5)	NE (18.7, NE)				
	Positive		8/120 (6.7)	NE (NE, NE)	0.091	3.52	(0.74, 16.64)	
	No	Placebo	2/110 (1.8)	NE (NE, NE)				
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 61 (0.0)	NE (NE, NE)	0.051	4.15	(0.88, 19.57)	
PTEN loss of expression	No		8/109 (7.3)	NE (37.7, NE)	0.202	5E7	(0.00, NE)	
	Yes		3/ 60 (5.0)	NE (NE, NE)				
	No	Placebo	2/156 (1.3)	NE (NE, NE)				
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)	0.048	4.11	(0.90, 18.79)	
Race	No		10/163 (6.1)	NE (NE, NE)				
	Yes		1/ 6 (16.7)	NE (24.2, NE)				
	Asian	Placebo	2/ 40 (5.0)	NE (NE, NE)				
	Black or African American		0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Other		0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)				
	White	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0/108 (0.0)	NE (NE, NE)	0.483	1.88	(0.31, 11.35)	
Region	Asian		3/ 34 (8.8)	NE (NE, NE)				
	Black or African American		0/ 1 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Other		1/ 17 (5.9)	NE (18.7, NE)	0.317	2.19E8	(0.00, NE)	
	White	Placebo	7/117 (6.0)	NE (NE, NE)	0.025	6.05E7	(0.00, NE)	
Asia	qd + Fulv	2/ 38 (5.3)	NE (NE, NE)					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Europe	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)				
Latin America	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)				
North America	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)				
Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv 3/ 32 (9.4)	NE (NE, NE)		0.492	1.86	(0.31, 11.22)
Europe	6/ 86 (7.0)	NE (37.7, NE)		0.037	6.13E7	(0.00, NE)
Latin America	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)				
North America	1/ 19 (5.3)	NE (19.4, NE)		0.480	1.28E8	(0.00, NE)
Other	1/ 18 (5.6)	NE (33.6, NE)				
Prior CDK4/6 inhibitor	No prior use Placebo qd + Fulv 2/160 (1.3)	NE (NE, NE)				
	Prior use 0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)				
	No prior use Alpelisib 300mg qd + Fulv 11/160 (6.9)	NE (NE, NE)		0.029	4.60	(1.02, 20.76)
Prior use	0/ 9 (0.0)	NE (NE, NE)				
Presence of lung and/or liver metastases	Absent Placebo qd + Fulv 1/ 86 (1.2)	NE (NE, NE)				
	Present 1/ 85 (1.2)	NE (NE, NE)				
	Absent Alpelisib 300mg qd + Fulv 9/ 85 (10.6)	NE (37.7, NE)		0.024	7.54	(0.95, 59.55)
	Present 2/ 84 (2.4)	NE (NE, NE)		0.673	1.67	(0.15, 18.40)
Visceral disease	No Placebo qd + Fulv 1/ 72 (1.4)	NE (NE, NE)				
	Yes 1/ 99 (1.0)	NE (NE, NE)				
	No Alpelisib 300mg qd + Fulv 9/ 76 (11.8)	NE (37.7, NE)		0.033	6.93	(0.88, 54.89)
	Yes 2/ 93 (2.2)	NE (NE, NE)		0.673	1.67	(0.15, 18.40)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.

[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.

[c] Hazard Ratio of Alpelisib combination versus reference placebo arm

[d] Based on a Wald test from Cox regression model.

Table 11.3-23.i
Time to first grade 3/4 AESI ‘Osteonecrosis of jaw’ by treatment in subgroup i
(Safety Set, PIK3CA mutant cohort)

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Age (<65 Years/ Years) / =65 <65	Placebo qd + Fulv	0/ 88 (0.0)	NE (NE, NE)			
		>=65 0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	<65 2/ 95 (2.1)	NE (39.5, NE)	0.294	5.2E7	(0.00, NE)
Age (<75 Years/ Years) / =75 <75	Placebo qd + Fulv	>=65 3/ 74 (4.1)	NE (NE, NE)	0.073	8.74E7	(0.00, NE)
		<75 0/145 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	>=75 0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)	0.070	2.12E7	(0.00, NE)
Bone lesions only	Placebo qd + Fulv	<75 5/149 (3.4)	NE (NE, NE)			
		>=75 0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	No 0/136 (0.0)	NE (NE, NE)	0.083	6.28E7	(0.00, NE)
ECOG performance status	Placebo qd + Fulv	Yes 0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)	0.376	6.44E7	(0.00, NE)
		No 4/127 (3.1)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	Yes 1/ 42 (2.4)	NE (NE, NE)	0.057	7.33E7	(0.00, NE)
Endocr. Status & Line of Therapy	Placebo qd + Fulv	0 0/113 (0.0)	NE (NE, NE)		1.00	(0.00, NE)
		1 0/ 57 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	0 4/112 (3.6)	NE (NE, NE)			
Endocrine Resistant	Placebo qd + Fulv	1 1/ 56 (1.8)	NE (39.5, NE)			
		First Line Endocrine 0/ 70 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Alpelisib 300mg qd + Fulv	First Line Endocrine Sensitive 0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
Endocrine Sensitive	Placebo qd + Fulv	Second Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment) 0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)		--	--	
	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)				
	3/ 68 (4.4)	NE (NE, NE)		0.111	7.06E7	(0.00, NE)
	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)				
	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)				
	2/ 41 (4.9)	39.5 (39.5, NE)		0.355	6.96E7	(0.00, NE)
Endocrine Status	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)				
	0/127 (0.0)	NE (NE, NE)				
	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)				
	5/119 (4.2)	NE (NE, NE)		0.061	6.51E7	(0.00, NE)
Estr. & Progest. receptor status	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)				
	0/131 (0.0)	NE (NE, NE)				
	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				
	2/118 (1.7)	NE (NE, NE)		0.237	6.4E7	(0.00, NE)
Prior chemotherapy use	3/ 46 (6.5)	NE (18.7, NE)		0.116	7.14E7	(0.00, NE)
	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)				
	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)				
	0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)				
	1/ 78 (1.3)	NE (NE, NE)		0.405	5.85E7	(0.00, NE)
	2/ 24 (8.3)	NE (NE, NE)		0.464	3.55E7	(0.00, NE)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Line of adv. anti-cancer treatment	No Prior Use	2/ 67 (3.0)	39.5 (NE, NE)	0.077	1.42E8	(0.00, NE)
	First Line	Placebo qd + Fulv 0/ 89 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv 3/ 88 (3.4)	NE (NE, NE)			
Presence of liver metastases	First Line	2/ 79 (2.5)	NE (39.5, NE)	0.423	2.04E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv 0/118 (0.0)	NE (NE, NE)			
Presence of lung metastases	Yes	0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)	0.047	2.44E7	(0.00, NE)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv 5/120 (4.2)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	Yes	0/ 49 (0.0)	NE (NE, NE)	0.110	2.16E7	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv 0/103 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	Yes	0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)	0.333	7.55E7	(0.00, NE)
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv 4/112 (3.6)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Yes	1/ 57 (1.8)	NE (NE, NE)	0.264	1.03E8	(0.00, NE)
	< 3	Placebo qd + Fulv 0/112 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	>= 3	0/ 59 (0.0)	NE (NE, NE)	0.254	5.6E7	(0.00, NE)
	< 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv 4/121 (3.3)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	>= 3	1/ 48 (2.1)	NE (NE, NE)	0.180	7.27E7	(0.00, NE)
	Exon 9	Placebo qd + Fulv 0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 20	0/ 77 (0.0)	NE (NE, NE)	0.180	7.27E7	(0.00, NE)
	Exon 9	Alpelisib 300mg qd + Fulv 2/ 92 (2.2)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 9	2/ 68 (2.9)	NE (NE, NE)	0.180	7.27E7	(0.00, NE)
	E542K	Placebo qd + Fulv 0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	E545X	0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)	0.180	7.27E7	(0.00, NE)
	H1047X	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]		Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Progesterone receptor status	E542K Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 20 (5.0)	NE (10.6, NE)	0.221	1.3E8	(0.00, NE)	
	E545X	1/ 45 (2.2)	NE (NE, NE)	0.439	5.28E7	(0.00, NE)	
	H1047X	2/ 92 (2.2)	NE (NE, NE)	0.254	5.6E7	(0.00, NE)	
	Negative	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
Prior Tamoxifen use	Positive	0/131 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Negative	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 46 (6.5)	NE (18.7, NE)	0.116	7.14E7	(0.00, NE)
	Positive	2/120 (1.7)	NE (NE, NE)	0.237	6.4E7	(0.00, NE)	
	No	Placebo qd + Fulv	0/110 (0.0)	NE (NE, NE)			
PTEN loss of expression	Yes	0/ 61 (0.0)	NE (NE, NE)				
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/109 (2.8)	NE (39.5, NE)	0.093	7.63E7	(0.00, NE)
	Yes	2/ 60 (3.3)	NE (NE, NE)	0.276	5.25E7	(0.00, NE)	
	No	Placebo qd + Fulv	0/156 (0.0)	NE (NE, NE)			
Race	Yes	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)				
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/163 (2.5)	NE (NE, NE)	0.068	2.5E7	(0.00, NE)
	Yes	1/ 6 (16.7)	39.5 (NE, NE)				
	Asian	Placebo qd + Fulv	0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Black or African American	0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Other	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)				
Region	White	0/108 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 34 (2.9)	NE (NE, NE)	0.317	8.04E7	(0.00, NE)
	Black or African American	0/ 1 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Other	1/ 17 (5.9)	NE (18.7, NE)	0.317	2.19E8	(0.00, NE)	
	White	3/117 (2.6)	NE (NE, NE)	0.183	1.95E7	(0.00, NE)	
	Asia	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
Europe	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)					
Latin America	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)					
North America	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				-- p-value	Hazard ratio [c]	-- 95% CI [d]
Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv 1/ 32 (3.1)	NE (NE, NE)		0.317	8.04E7	(0.00, NE)
Europe	4/ 86 (4.7)	NE (39.5, NE)		0.107	5.59E7	(0.00, NE)
Latin America	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)				
North America	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
Other	0/ 18 (0.0)	NE (NE, NE)				
Prior CDK4/6 inhibitor	No prior use Placebo qd + Fulv 0/160 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Prior use 0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)				
	No prior use Alpelisib 300mg qd + Fulv 5/160 (3.1)	NE (NE, NE)		0.052	2.34E7	(0.00, NE)
	Prior use 0/ 9 (0.0)	NE (NE, NE)				
Presence of lung and/or liver metastases	Absent Placebo qd + Fulv 0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Present 0/ 85 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Absent Alpelisib 300mg qd + Fulv 4/ 85 (4.7)	NE (NE, NE)		0.084	2.33E7	(0.00, NE)
	Present 1/ 84 (1.2)	NE (NE, NE)		0.374	6.48E7	(0.00, NE)
Visceral disease	No Placebo qd + Fulv 0/ 72 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Yes 0/ 99 (0.0)	NE (NE, NE)				
	No Alpelisib 300mg qd + Fulv 4/ 76 (5.3)	NE (NE, NE)		0.100	2.25E7	(0.00, NE)
	Yes 1/ 93 (1.1)	NE (NE, NE)		0.374	6.48E7	(0.00, NE)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.

[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.

[c] Hazard Ratio of Alpelisib combination versus reference placebo arm

[d] Based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t113_23i.sas@@/main/1 19AUG20:04:30

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 11.3-24.i
Time to first grade serious AESI ‘Osteonecrosis of jaw’ by treatment in subgroup i
(Safety Set, PIK3CA mutant cohort)

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI	Log-rank test [a]	Cox model [a]		
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Age (<65 Years)	Years/=65 <65	Placebo qd + Fulv	0/ 88 (0.0)	NE (NE, NE)			
	>=65		0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)			
	<65	Alpelisib 300mg qd + Fulv	2/ 95 (2.1)	NE (39.5, NE)	0.294	5.2E7	(0.00, NE)
Age (<75 Years)	>=65		4/ 74 (5.4)	NE (NE, NE)	0.032	9.49E7	(0.00, NE)
	<75	Placebo qd + Fulv	0/145 (0.0)	NE (NE, NE)			
	>=75		0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)			
Bone lesions only	<75	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/149 (3.4)	NE (NE, NE)	0.070	2.12E7	(0.00, NE)
	>=75		1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	0.180	1.72E8	(0.00, NE)
	No	Placebo qd + Fulv	0/136 (0.0)	NE (NE, NE)			
ECOG performance status	Yes		0/ 35 (0.0)	NE (NE, NE)			
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/127 (3.1)	NE (NE, NE)	0.083	6.28E7	(0.00, NE)
	Yes		2/ 42 (4.8)	NE (NE, NE)	0.191	6.93E7	(0.00, NE)
Endocr. Status & Line of Therapy	0	Placebo qd + Fulv	0/113 (0.0)	NE (NE, NE)			
	1		0/ 57 (0.0)	NE (NE, NE)			
	0	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/112 (4.5)	NE (NE, NE)	0.030	7.6E7	(0.00, NE)
Endocrine Resistant	1		1/ 56 (1.8)	NE (39.5, NE)		1.00	(0.00, NE)
	First Line	Placebo qd + Fulv	0/ 70 (0.0)	NE (NE, NE)			
	First Line Sensitive		0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)			
Endocrine Line (progression following (neo)adjuvant/metastatic treatment)	Second Line		0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)		--	--	
	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)				
	3/ 68 (4.4)	NE (NE, NE)		0.111	7.06E7	(0.00, NE)
	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)				
	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)				
	3/ 41 (7.3)	39.5 (39.5, NE)		0.152	8.27E7	(0.00, NE)
Endocrine Status	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)				
	0/127 (0.0)	NE (NE, NE)				
	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)				
	6/119 (5.0)	NE (NE, NE)		0.032	2.55E7	(0.00, NE)
Estr. & Progest. receptor status	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)				
	0/131 (0.0)	NE (NE, NE)				
	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)				
	3/118 (2.5)	NE (NE, NE)		0.114	7.3E7	(0.00, NE)
Prior chemotherapy use	3/ 46 (6.5)	NE (18.7, NE)		0.116	7.14E7	(0.00, NE)
	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)				
	0/ 22 (0.0)	NE (NE, NE)				
	0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)				
	1/ 78 (1.3)	NE (NE, NE)		0.405	5.85E7	(0.00, NE)
	2/ 24 (8.3)	NE (NE, NE)		0.464	3.55E7	(0.00, NE)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]
Line of adv. anti-cancer treatment	No Prior Use	3/ 67 (4.5)	39.5 (NE, NE)	0.042	1.21E8	(0.00, NE)
	First Line	Placebo qd + Fulv 0/ 89 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Second Line	Alpelisib 300mg qd + Fulv 3/ 88 (3.4)	NE (NE, NE)			
Presence of liver metastases	No	3/ 79 (3.8)	NE (39.5, NE)	0.187	2.64E7	(0.00, NE)
	Yes	Placebo qd + Fulv 0/118 (0.0)	NE (NE, NE)			
Presence of lung metastases	No	0/ 53 (0.0)	NE (NE, NE)	0.026	2.52E7	(0.00, NE)
	Yes	Alpelisib 300mg qd + Fulv 6/120 (5.0)	NE (NE, NE)			
Number of metastatic sites	< 3	0/ 49 (0.0)	NE (NE, NE)	0.060	2.32E7	(0.00, NE)
	>= 3	Placebo qd + Fulv 0/103 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK4CA Mutation by location	< 3	0/ 68 (0.0)	NE (NE, NE)	0.333	7.55E7	(0.00, NE)
	>= 3	Alpelisib 300mg qd + Fulv 5/112 (4.5)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	< 3	1/ 57 (1.8)	NE (NE, NE)	0.264	1.03E8	(0.00, NE)
	>= 3	Placebo qd + Fulv 0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 9	0/ 77 (0.0)	NE (NE, NE)	0.254	5.6E7	(0.00, NE)
	Exon 20	Alpelisib 300mg qd + Fulv 2/ 92 (2.2)	NE (NE, NE)			
PIK3CA Mutation	Exon 9	3/ 68 (4.4)	NE (NE, NE)	0.076	8.48E7	(0.00, NE)
	E542K	Placebo qd + Fulv 0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)			
	E545X	0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)			
	H1047X	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% (months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]		Cox model [a]	
				p-value	Hazard ratio [c]	95% CI [d]	
Progesterone receptor status	E542K Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 20 (5.0)	NE (10.6, NE)	0.221	1.3E8	(0.00, NE)	
	E545X	2/ 45 (4.4)	NE (NE, NE)	0.204	6.69E7	(0.00, NE)	
	H1047X	2/ 92 (2.2)	NE (NE, NE)	0.254	5.6E7	(0.00, NE)	
	Negative	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
Prior Tamoxifen use	Positive	0/131 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Negative	Alpelisib 300mg qd + Fulv	3/ 46 (6.5)	NE (18.7, NE)	0.116	7.14E7	(0.00, NE)
	Positive	3/120 (2.5)	NE (NE, NE)	0.114	7.3E7	(0.00, NE)	
	No	Placebo qd + Fulv	0/110 (0.0)	NE (NE, NE)			
PTEN loss of expression	Yes	0/ 61 (0.0)	NE (NE, NE)				
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	4/109 (3.7)	NE (39.5, NE)	0.052	7.68E7	(0.00, NE)
	Yes	2/ 60 (3.3)	NE (NE, NE)	0.276	5.25E7	(0.00, NE)	
	No	Placebo qd + Fulv	0/156 (0.0)	NE (NE, NE)			
Race	Yes	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)				
	No	Alpelisib 300mg qd + Fulv	5/163 (3.1)	NE (NE, NE)	0.037	2.58E7	(0.00, NE)
	Yes	1/ 6 (16.7)	39.5 (NE, NE)				
	Asian	Placebo qd + Fulv	0/ 40 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Black or African American	0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Other	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)				
Region	White	0/108 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Asian	Alpelisib 300mg qd + Fulv	1/ 34 (2.9)	NE (NE, NE)	0.317	8.04E7	(0.00, NE)
	Black or African American	0/ 1 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Other	1/ 17 (5.9)	NE (18.7, NE)	0.317	2.19E8	(0.00, NE)	
	White	4/117 (3.4)	NE (NE, NE)	0.103	2.13E7	(0.00, NE)	
	Asia	Placebo qd + Fulv	0/ 38 (0.0)	NE (NE, NE)			
Europe	0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)					
Latin America	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)					
North America	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Events/N (%)	Median (95% months) [b]	Time CI)	Log-rank test [a]	Cox model [a]	
				-- p-value	Hazard ratio [c]	-- 95% CI [d]
Other	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)				
Asia	Alpelisib 300mg qd + Fulv 1/ 32 (3.1)	NE (NE, NE)		0.317	8.04E7	(0.00, NE)
Europe	5/ 86 (5.8)	NE (39.5, NE)		0.060	6E7	(0.00, NE)
Latin America	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)				
North America	0/ 19 (0.0)	NE (NE, NE)				
Other	0/ 18 (0.0)	NE (NE, NE)				
Prior CDK4/6 inhibitor	No prior use Placebo qd + Fulv 0/160 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Prior use 0/ 11 (0.0)	NE (NE, NE)				
	No prior use Alpelisib 300mg qd + Fulv 6/160 (3.8)	NE (NE, NE)		0.029	2.46E7	(0.00, NE)
	Prior use 0/ 9 (0.0)	NE (NE, NE)				
Presence of lung and/or liver metastases	Absent Placebo qd + Fulv 0/ 86 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Present 0/ 85 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Absent Alpelisib 300mg qd + Fulv 5/ 85 (5.9)	NE (NE, NE)		0.045	2.47E7	(0.00, NE)
	Present 1/ 84 (1.2)	NE (NE, NE)		0.374	6.48E7	(0.00, NE)
Visceral disease	No Placebo qd + Fulv 0/ 72 (0.0)	NE (NE, NE)				
	Yes 0/ 99 (0.0)	NE (NE, NE)				
	No Alpelisib 300mg qd + Fulv 5/ 76 (6.6)	NE (NE, NE)		0.055	2.38E7	(0.00, NE)
	Yes 1/ 93 (1.1)	NE (NE, NE)		0.374	6.48E7	(0.00, NE)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.

[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.

[c] Hazard Ratio of Alpelisib combination versus reference placebo arm

[d] Based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CBYL719C/CBYL719C2301/pub_3/pgm/saf/ger_t113_24i.sas@@/main/1 19AUG20:04:30

Final