

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

*Olaparib (Lynparza<sup>®</sup>)*

AstraZeneca GmbH

### **Modul 4 A**

*Erhaltungstherapie in Kombination mit Bevacizumab von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist*

**Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen**

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>15</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>20</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	21
4.2 Methodik.....	39
4.2.1 Fragestellung.....	39
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	41
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	44
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	44
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	44
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	45
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	46
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	48
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	48
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	50
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	50
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	51
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	64
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	66
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	66
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	70
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	72
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	72
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	74
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	77
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	79
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	82
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	98
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	99
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	100
4.3.1.3.1.1 Mortalität: Gesamtüberleben.....	102
4.3.1.3.1.2 Morbidität: Fortschreiten der Erkrankung.....	106

4.3.1.3.1.3	Morbidität: Zeit bis zur Folgetherapie.....	114
4.3.1.3.1.4	Patientenberichtete Morbidität .....	121
4.3.1.3.1.4.1	Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung .....	144
4.3.1.3.1.4.2	Vergleich der Gruppenunterschiede mittels MMRM.....	166
4.3.1.3.1.5	Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	169
4.3.1.3.1.5.1	Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung .....	177
4.3.1.3.1.5.2	Vergleich der Gruppenunterschiede mittels MMRM.....	184
4.3.1.3.1.6	Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse .....	186
4.3.1.3.1.6.1	Gesamtraten für unerwünschte Ereignisse .....	189
4.3.1.3.1.6.2	Unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad.....	194
4.3.1.3.1.6.3	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) .....	216
4.3.1.3.1.6.4	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse .....	225
4.3.1.3.1.6.5	Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten	228
4.3.1.3.1.6.6	UESI unabhängig vom Schweregrad.....	231
4.3.1.3.1.6.7	Nicht schwere UESI (CTCAE-Grad 1 oder 2) .....	239
4.3.1.3.1.6.8	Schwere UESI (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) .....	246
4.3.1.3.1.6.9	Schwerwiegende UESI.....	253
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	258
4.3.1.3.2.1	Mortalität: Gesamtüberleben .....	282
4.3.1.3.2.2	Morbidität: Fortschreiten der Erkrankung.....	285
4.3.1.3.2.3	Morbidität: Zeit bis zur Folgetherapie.....	289
4.3.1.3.2.4	Patientenberichtete Morbidität .....	293
4.3.1.3.2.5	Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	303
4.3.1.3.2.6	Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse .....	309
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	321
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	321
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	321
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	321
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	322
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	322
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	322
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	325
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT..	325
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	325
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	325
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	326
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	327
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	327
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	328
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	329
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	329
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	329
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	330
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	330

4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	330
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	331
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	331
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	332
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	332
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	333
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	349
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	349
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	349
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	350
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	350
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	350
4.6	Referenzliste.....	352
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>358</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>364</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>367</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>368</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>388</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>404</b>
<b>Anhang 4-G : Ergänzende Unterlagen .....</b>		<b>423</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte .....	26
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen .....	42
Tabelle 4-3: Zusammensetzung des QLQ-OV28-Fragebogens und seiner Skalen.....	61
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	73
Tabelle 4-5: Übersicht über Datenschnitte der Studie PAOLA-1 .....	73
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	78
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	83
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Zielpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-13: Behandlungs- und Beobachtungsdauer Studie PAOLA-1 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patientinnen mit positivem HRD-Status).....	93
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	99
Tabelle 4-16: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	102
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-18: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-19: Operationalisierung von Fortschreiten der Erkrankung.....	106
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Fortschreiten der Erkrankung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	107
Tabelle 4-21: Ergebnisse für Fortschreiten der Erkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	109

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Zeit bis zur Folgetherapie .....	114
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Folgetherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	115
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Zeit bis zur Folgetherapie (TFST und TSST) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-25: Auflistung der Wirkstoffe der ersten und zweiten Folgetherapie (gemäß Prüfarzt) aus RCT.....	119
Tabelle 4-26: Operationalisierung der patientenberichteten Morbidität .....	121
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für patientenberichtete Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	123
Tabelle 4-28: Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28 und EQ-5D VAS (FAS).....	124
Tabelle 4-29: Ergebnisse für patientenberichtete Morbidität (Zeit bis zur Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Tabelle 4-30: Ergebnisse für patientenberichtete Morbidität (mittlere Veränderung, MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	166
Tabelle 4-31: Operationalisierung von patientenberichteter gesundheitsbezogener Lebensqualität .....	169
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	170
Tabelle 4-33: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (Zeit bis zur Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	177
Tabelle 4-34: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittlere Veränderung, MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	184
Tabelle 4-35: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse.....	186
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	187
Tabelle 4-37: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE nach Schweregrad, nicht schwere und schwere UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	189
Tabelle 4-38: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	194
Tabelle 4-39: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	216
Tabelle 4-40: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	225
Tabelle 4-41: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	228
Tabelle 4-42: Ergebnisse für UESI unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	231

Tabelle 4-43: Ergebnisse für nicht schwere UESI (CTCAE-Grad 1 oder 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	239
Tabelle 4-44: Ergebnisse für schwere UESI (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	246
Tabelle 4-45: Ergebnisse für schwerwiegende UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	253
Tabelle 4-46: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	261
Tabelle 4-47: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie PAOLA-1 und Effektmodifikatoren .....	264
Tabelle 4-48: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	282
Tabelle 4-49: Subgruppenergebnisse für progressionsfreies Überleben (PFS und PFS2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	285
Tabelle 4-50: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Folgetherapie (TFST und TSST) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	289
Tabelle 4-51: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	293
Tabelle 4-52: Subgruppenergebnisse für die mittlere Veränderung der patientenberichteten Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	297
Tabelle 4-53: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	303
Tabelle 4-54: Subgruppenergebnisse für die mittlere Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	306
Tabelle 4-55: Subgruppenergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	309
Tabelle 4-56: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	311
Tabelle 4-57: Subgruppenergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	314
Tabelle 4-58: Subgruppenergebnisse für UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	315
Tabelle 4-59: Subgruppenergebnisse für nicht schwere UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	317
Tabelle 4-60: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	319
Tabelle 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	322
Tabelle 4-62: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	323
Tabelle 4-63: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	323

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	324
Tabelle 4-65: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	324
Tabelle 4-66: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	326
Tabelle 4-67: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	327
Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	327
Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	328
Tabelle 4-70: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....	330
Tabelle 4-71: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	330
Tabelle 4-72: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte .....	336
Tabelle 4-73: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	349
Tabelle 4-74 (Anhang): Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis 24.09.2020..	359
Tabelle 4-75 (Anhang): Suchstrategie MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily and Versions® 1946 bis 24.09.2020 .....	360
Tabelle 4-76 (Anhang): Suchstrategie EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials August 2020.....	362
Tabelle 4-77 (Anhang): Übersicht der getesteten Suchbegriffe für Olaparib und Bevacizumab .....	365
Tabelle 4-78 (Anhang): Suchstrategie für Clinicaltrials.gov .....	365
Tabelle 4-79 (Anhang): Suchstrategie für EU-CTR .....	365
Tabelle 4-80 (Anhang): Suchstrategie für WHO-ICTRP.....	366
Tabelle 4-81 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel .....	368
Tabelle 4-82 (Anhang): Ausgeschlossene Studien der Registersuche nach dem zu bewertenden Arzneimittel .....	368
Tabelle 4-83 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PAOLA-1 (D0817C00003).....	389
Tabelle 4-84 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PAOLA-1 (D0817C00003).....	405

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Beispiel) .....	75
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	77
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)	105
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	111
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für RFS (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020).....	112
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für PFS2 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	113
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für TFST (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020).....	118
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für TSST (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020).....	119
Abbildung 9: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020).....	127
Abbildung 10: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	128
Abbildung 11: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	129
Abbildung 12: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	130
Abbildung 13: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	131
Abbildung 14: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	132
Abbildung 15: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	133
Abbildung 16: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020).....	134
Abbildung 17: Mittelwert über die Zeit Skala Finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	135
Abbildung 18: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Abdominale/gastrointestinale Symptome des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	136
Abbildung 19: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Periphere Neuropathie des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	137
Abbildung 20: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Hormonelle Symptome des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	138
Abbildung 21: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Körperbild des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	139

Abbildung 22: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Einstellung bezüglich Krankheit/Behandlung des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	140
Abbildung 23: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Nebenwirkungen einer Chemotherapie des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	141
Abbildung 24: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Einzelfragen des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	142
Abbildung 25: Mittelwert über die Zeit der EQ-5D VAS (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)	143
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020).....	148
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	149
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020).....	150
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020).....	151
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020).....	152
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020).....	153
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020).....	154
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020).....	155
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für die Skala Finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	156
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Abdominale/gastrointestinale Symptome des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020).....	157
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Periphere Neuropathie des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	158
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Hormonelle Symptome des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	159

Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Körperbild des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020).....	160
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Einstellung bezüglich Krankheit/Behandlung des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	161
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Nebenwirkungen einer Chemotherapie des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020).....	162
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Einzelfragen des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020).....	163
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der EQ-5D VAS (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020).....	164
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 7 Punkte der EQ-5D VAS (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020).....	165
Abbildung 44: Mittelwert über die Zeit des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	171
Abbildung 45: Mittelwert über die Zeit der Funktionsskala Physische Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	172
Abbildung 46: Mittelwert über die Zeit der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	173
Abbildung 47: Mittelwert über die Zeit der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	174
Abbildung 48: Mittelwert über die Zeit der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	175
Abbildung 49: Mittelwert über die Zeit der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	176
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020).....	178
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Physische Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	179
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020).....	180
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	181

Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	182
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	183
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020).....	191
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem nicht schweren UE (CTCAE-Grad 1+2) (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020) ..	192
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem schweren UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	192
Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem SUE (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	193
Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit UE, die zum Therapieabbruch führten (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	193
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020).....	207
Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE des PT Ermüdung (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020).....	207
Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE der SOC Endokrine Erkrankungen (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020) ....	208
Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE des PT Dyspnoe (aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020).....	208
Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020).....	209
Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE des PT Proteinurie (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020).....	209
Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	210
Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE des PT Anämie (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020).....	210
Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE des PT Leukopenie (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020).....	211
Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE des PT Lymphopenie (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	211

Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020).....	212
Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE des PT Erbrechen (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	212
Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE des PT Übelkeit (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020).....	213
Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE des PT Dysgeusie (aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems) (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	213
Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE des PT Hypertonie (aus der SOC Gefäßerkrankungen) (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	214
Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE des PT Appetit vermindert (aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen) (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020).....	214
Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE des PT Kreatinin im Blut erhöht (aus der SOC Untersuchungen) (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	215
Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem schweren UE der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	221
Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem schweren UE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020).....	221
Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem schweren UE des PT Anämie (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020).....	222
Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem schweren UE des PT Lymphopenie (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	222
Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem schweren UE des PT Neutropenie (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020).....	223
Abbildung 83: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem schweren UE der SOC Gefäßerkrankungen (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020).....	223
Abbildung 84: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem schweren UE des PT Hypertonie (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	224
Abbildung 85: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem SUE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	227
Abbildung 86: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem SUE des PT Anämie (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020).....	228

Abbildung 87: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UESI Anämie (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	236
Abbildung 88: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UESI Übelkeit (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	236
Abbildung 89: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UESI Erbrechen (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020).....	237
Abbildung 90: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UESI Fatigue und Asthenie (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020).....	237
Abbildung 91: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UESI Hypertonie (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	238
Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UESI Proteinurie (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	238
Abbildung 93: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem nicht schweren UESI Anämie (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	243
Abbildung 94: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem nicht schweren UESI Übelkeit (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	243
Abbildung 95: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem nicht schweren UESI Erbrechen (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	244
Abbildung 96: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem nicht schweren UESI Fatigue und Asthenie (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020).....	244
Abbildung 97: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem nicht schweren UESI Proteinurie (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	245
Abbildung 98: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem schweren UESI Anämie (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	250
Abbildung 99: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem schweren UESI Neutropenie (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	250
Abbildung 100: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem schweren UESI Fatigue und Asthenie (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020).....	251
Abbildung 101: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem schweren UESI Hypertonie (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020).....	251
Abbildung 102: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem schweren UESI Arterielle Thromboembolie (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020).....	252
Abbildung 103: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem schwerwiegenden UESI Anämie (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020).....	256
Abbildung 104: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben der Subgruppe der Patientinnen mit makroskopischer Kompletresektion nach der Primäroperation (NED [PDS]) (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	284
Abbildung 105: Kaplan-Meier-Kurve für PFS der Subgruppe der Patientinnen mit makroskopischer Kompletresektion nach der Primäroperation (NED [PDS]) (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	287

Abbildung 106: Kaplan-Meier-Kurve für PFS2 der Subgruppe der Patientinnen mit makroskopischer Komplettresektion nach der Primäroperation (NED [PDS]) (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	288
Abbildung 107: Kaplan-Meier-Kurve für TFST der Subgruppe der Patientinnen mit makroskopischer Komplettresektion nach der Primäroperation (NED [PDS]) (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	291
Abbildung 108: Kaplan-Meier-Kurve für TSST der Subgruppe der Patientinnen mit makroskopischer Komplettresektion nach der Primäroperation (NED [PDS]) (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) .....	292
Abbildung 109: Flow-Chart der Studie PAOLA-1 (Datenschnitt: 22.03.2019) .....	403

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADL	Aktivitäten des täglichen Lebens (Activities of Daily Living)
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.
ALT	Alanin-Aminotransferase
AML	Akute myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
aPTT	Aktiviert Partielle Thromboplastinzeit (Activated Partial Thromboplastin Time)
ARD	Absolute Risikodifferenz
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen und Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BICR	Zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee (Blinded Independent Central Review)
BRCA	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene)
BRCAm	BRCA-Mutation
CA-125	Cancer-Antigen 125
CCTR	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response) gemäß Studienprotokoll
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomografie
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CVA	Zerebrovaskulärer Unfall (Cerebrovascular Accident)
CYP3A4	Cytochrom P450 Enzym 3A4
DCO	Datenschnitt (Data Cut-off)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
eCRF	Elektronische Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen
EQ-5D-5L	Fünfstufige Skala des EQ-5D
EU	Europäische Union (European Union)
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FAS	Full-Analysis-Set
FIGO	Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gBRCA	Keimbahn-BRCA (Germline BRCA)
gBRCAm	In der Keimbahn vorliegende BRCA-Mutation – Status mutiert
GCP	Good Clinical Practice
GI	Magen-Darm (Gastrointestinal)
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HR	Hazard Ratio
HRD	Homologe Rekombinations-Defizienz
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life)
HRR	Homologe Rekombinationsreparatur
HRRm	Homologe Rekombinationsreparatur – Status mutiert
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDS	Intervalloperation (Interval Debulking Surgery)
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ITT	Intention to Treat
IVRS	Sprachdiaglogsystem (Interactive Voice Response System)
IWRS	Web-basiertes Dialogsystem (Interactive Web Response Systems)
KI	Konfidenzintervall
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MID	Minimale klinisch relevante Veränderung (Minimal Important Difference)
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
MRI	Magnetische Resonanzabbildung (Magnetic Resonance Imaging)
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
N	Anzahl Patientinnen in der Analyse
n	Anzahl Patientinnen mit Ereignis
NC	Nicht berechenbar (Not Calculated)
NE	Nicht erreicht
NED	Kein nachweisbarer Tumor (No Evidence of Disease)
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PARP	Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase
PDS	Primäroperation (Primary Debulking Surgery)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
PFS2	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival) 2
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response) gemäß Studienprotokoll
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient-reported Outcome)
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA
QLQ-C30	30-item Core Quality of Life Questionnaire

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
QLQ-OV28	Quality of Life Questionnaire and Ovarian Cancer Module
QS-OVAR	Qualitätssicherung der Therapie des Ovariakarzinoms
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RFS	Rezidivfreies Überleben (Recurrence-free Survival)
RR	Relatives Risiko
SAH	Subarachnoidalblutung (Subarachnoid Hemorrhage)
SAP	Statistischer Analyseplan
sBRCA	BRCA somatisch
sBRCAm	Somatische BRCA-Mutation – Status mutiert
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
STD	Standardabweichung (Standard Deviation)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
tBRCA	Tumor-BRCA
tBRCAm	Im Tumor vorliegende BRCA-Mutation – Status mutiert
TDT	Zeit bis zum Therapieabbruch oder Tod (Time to Discontinuation of Treatment or Death)
TFST	Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Time to First Subsequent Therapy)
TIA	Vorübergehende ischämische Attacke (Transient Ischemic Attack)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
TSST	Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (Time to Second Subsequent Therapy)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
ULN	Oberer Normwertbereich (Upper Limit of Normal)
VAS	Visuelle Analogskala
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

## 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

### **Fragestellung**

Olaparib (Lynparza®) wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (Stadieneinteilung der Internationalen Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde (FIGO)-Stadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (BRCA) 1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität.

Zielsetzung des vorliegenden Dossiers ist die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Olaparib im oben definierten Anwendungsgebiet im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) *Fortführung der mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab.*

### **Patientenpopulation**

Der Zusatznutzen von Olaparib wird für die Zulassungspopulation bestimmt. Diese umfasst erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität.

### **Intervention**

Es wurden Studien berücksichtigt, in denen Olaparib-Filmtabletten gemäß aktueller Fachinformation verabreicht wurden (300 mg zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg).

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird Olaparib in Kombination mit Bevacizumab gegeben. Wenn Olaparib in Kombination mit Bevacizumab als Erstlinien-Erhaltungstherapie bei high-grade epithelalem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie mit Bevacizumab angewendet wird, beträgt die Dosis von Bevacizumab 15 mg/kg alle drei Wochen.

### **Vergleichstherapie**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im Rahmen eines Beratungsgespräches am 16.12.2019 die *Fortführung der mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab* als zVT benannt. Dazu führt der G-BA aus, dass die

Erhaltungstherapie mit Bevacizumab nach Zulassungsstatus in Betracht kommt, wenn die Primärtherapie ebenfalls die Anwendung von Bevacizumab beinhaltet. In diesem Fall wird eine Bevacizumab-Monotherapie im Anschluss an die Platin-basierte Primärtherapie angewendet.

AstraZeneca folgt der vom G-BA definierten zVT und stellt im vorliegenden Dossier den Zusatznutzen von Olaparib gegenüber der zVT *Fortführung der mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab* dar.

### ***Patientenrelevante Endpunkte***

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens in onkologischen Indikationen sind folgende patientenrelevante Endpunkte etabliert und wurden für die Zusatznutzenbewertung von Olaparib berücksichtigt:

- Mortalität
  - OS
- Morbidität
  - Fortschreiten der Erkrankung
    - PFS/Rezidive
    - PFS2
  - TFST bzw. TSST
  - Patientenberichtete Morbidität, gemessen anhand
    - der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur Verschlechterung sowie mittlere Veränderung zum Ausgangswert (MMRM-Analysen))
    - der Symptomskalen des EORTC QLQ-OV28 (Zeit bis zur Verschlechterung sowie mittlere Veränderung zum Ausgangswert (MMRM-Analysen))
    - der EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung sowie mittlere Veränderung zum Ausgangswert (MMRM-Analyse))
- Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand
  - des Globalen Gesundheitszustandes und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur Verschlechterung sowie mittlere Veränderung zum Ausgangswert (MMRM-Analysen))
- Sicherheit
  - UE unabhängig vom Schweregrad (Gesamtrate sowie SOC und PT)
  - Nicht schwere UE (CTCAE-Grad 1 oder 2) (Gesamtrate)
  - Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) (Gesamtrate sowie SOC und PT)

- SUE (Gesamtrate sowie SOC und PT)
- UE, die zum Therapieabbruch führten (Gesamtrate sowie SOC und PT)
- UE, die zum Therapieabbruch führten (Gesamtrate sowie SOC und PT)
- UESI unabhängig vom Schweregrad (präspezifizierte UESI)
- Nicht schwere UESI (CTCAE-Grad 1 oder 2) (präspezifizierte UESI)
- Schwere UESI (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) (präspezifizierte UESI)
- Schwerwiegende UESI (präspezifizierte UESI)

### ***Studientypen und -dauer***

Die Nutzenbewertung von Olaparib erfolgt auf Basis einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT). Die Studiendauer unterliegt keiner Einschränkung.

### **Datenquellen**

In den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und im Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) wurde eine systematische Literaturrecherche zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen durchgeführt. Die Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien umfasste ClinicalTrials.gov, das European Union Clinical Trials Register (EU-CTR), die International Clinical Trials Registry Platform der Weltgesundheitsorganisation (WHO-ICTRP), das Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS). Des Weiteren wurde die Internetseite des G-BA durchsucht. Weitere Informationsquellen waren darüber hinaus interne Informationssysteme und Datenbanken von AstraZeneca.

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

Um für die Nutzenbewertung geeignete Evidenz mit möglichst hohem Evidenzgrad zu identifizieren, wurde nach vollpublizierten oder vollberichteten RCT gesucht. Die a priori definierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung relevanter Studien mit Olaparib und der vom G-BA benannten zVT sind in Tabelle 4-2 dargestellt.

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie PAOLA-1 erfolgte gemäß den Vorgaben der Dossiervorlage unter sowohl endpunktübergreifenden als auch endpunktspezifischen Gesichtspunkten.

Jeder der in der Zusatznutzenbeurteilung betrachteten Endpunkte wurde als direkt patientenrelevant eingestuft (Abschnitt 4.2.5.2).

Für Time-to-Event-Auswertungen wurden das Hazard Ratio (HR) und für dichotome Effektvariablen das Odds Ratio (OR), das relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) berechnet. Aufgrund unterschiedlicher Behandlungs- und Beobachtungszeiten zwischen dem Olaparib+Bevacizumab- und dem Placebo+Bevacizumab-Arm wurden für die Endpunktkategorie Sicherheit jeweils zusätzlich Ereigniszeitanalysen berechnet, so dass eine potenzielle Verzerrung hierdurch adäquat berücksichtigt wurde. Für die Endpunkte patientenberichtete Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden außerdem die mittlere Veränderung des Scores im Vergleich zu Baseline sowie bei signifikanten Ergebnissen das zugehörige Hedges' g dargestellt. Die Analyse der mittleren Veränderung erfolgte mittels Mixed Model for Repeated Measures (MMRM). Alle Effektmaße werden mit dem 95%-Konfidenzintervall (KI) und dem entsprechenden p-Wert angegeben.

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Potenziell auftretende variierende Effekte zwischen den betrachteten Subgruppen wurden mittels Interaktionstests bewertet. Diese wurden jeweils aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell bzw. MMRM, die Interaktionsterme beinhalten, berechnet. Interaktionen mit einem p-Wert  $<0,05$  wurden hinsichtlich ihrer Validität (multiples Testen, Präspezifizierung, qualitativ versus quantitativ) sowie hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf das Gesamtfazit diskutiert.

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

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf Daten aus der Studie PAOLA-1, einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie. Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für die Kombination Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie *Fortführung der mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab* hergeleitet. Dabei wird die Zielpopulation entsprechend Fachinformation dargestellt: erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen haben und deren Tumor mit einem positiven HRD-Status assoziiert ist. Um die Zielpopulation korrekt abzubilden, wurde die Teilpopulation der Patientinnen mit positivem HRD-Status aus der Studie berücksichtigt. Diese umfasst insgesamt 387 Patientinnen, von denen 255 in den Olaparib+Bevacizumab-Arm und 132 in den Placebo+Bevacizumab-Arm randomisiert wurden. Der für die Bewertung relevante Datenschnitt erfolgte am 22.03.2020 und entspricht der ursprünglich im SAP geplanten finalen PFS2-Analyse sowie der Interimanalyse für OS. Für die Nutzenbewertung wurden alle vorliegenden Endpunkte und Analysen aktualisiert.

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzen basierend auf Ergebnissen in den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtüberleben, Fortschreiten der

Erkrankung, Zeit bis zur Folgetherapie, patientenberichtete Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie der Sicherheit hergeleitet.

### **Bewertung des Zusatznutzens**

Die in diesem Dossier dargestellte Zielpopulation kann hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext angesehen werden. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist daher gegeben.

In der Ableitung des Zusatznutzens wurden folgende patientenrelevante Endpunkte eingeschlossen:

- Mortalität
  - OS
- Morbidität
  - Fortschreiten der Erkrankung
    - PFS/Rezidive
    - PFS2
  - TFST bzw. TSST
  - Patientenberichtete Morbidität, gemessen anhand Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung
    - der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30
    - der Symptomskalen des EORTC QLQ-OV28
    - der EQ-5D VAS
- Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung
  - des Globalen Gesundheitszustandes und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Sicherheit
  - UE unabhängig vom Schweregrad (Gesamtrate sowie SOC und PT)
  - Nicht schwere UE (CTCAE-Grad 1 oder 2) (Gesamtrate)
  - Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) (Gesamtrate sowie SOC und PT)
  - SUE (Gesamtrate sowie SOC und PT)
  - UE, die zum Therapieabbruch führten (Gesamtrate sowie SOC und PT)

- UESI unabhängig vom Schweregrad (präspezifizierte UESI)
- Nicht schwere UESI (CTCAE-Grad 1 oder 2) (präspezifizierte UESI)
- Schwere UESI (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) (präspezifizierte UESI)
- Schwerwiegende UESI (präspezifizierte UESI)

Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen wurden nicht für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen. In Tabelle 4-1 werden alle für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte der Studie PAOLA-1 zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+ Bevacizumab		Placebo+ Bevacizumab		Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
<b>Mortalität: Gesamtüberleben (OS)</b>						
Zielpopulation	61/255 (23,9)	NE	42/132 (31,8)	NE	HR: 0,70 [0,47; 1,05] 0,0781	Zusatznutzen nicht belegt
Patientinnen mit makroskopischer Komplettresektion nach PDS <sup>a</sup>	8/92 (8,7)	NE	14/48 (29,2)	NE	HR: <b>0,26 [0,11; 0,61]</b> <b>0,0020</b>	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<b>Morbidität</b>						
<b>Fortschreiten der Erkrankung</b>						
PFS	115/255 (45,1)	42,6	100/132 (75,8)	17,6	HR: <b>0,39 [0,30; 0,51]</b> <b>&lt;0,0001</b>	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Rezidivrate <sup>b</sup>	79/206 (38,3)	NC	80/106 (75,5)	NC	RR: <b>0,51 [0,41; 0,62]</b> <b>&lt;0,0001</b>	
RFS <sup>b</sup>	79/206 (38,3)	44,8	80/106 (75,5)	18,7	HR: <b>0,33 [0,24; 0,45]</b> <b>&lt;0,0001</b>	
PFS2	85/255 (33,3)	50,3	70/132 (53,0)	35,4	HR: <b>0,58 [0,42; 0,81]</b> <b>0,0010</b>	
<b>Zeit bis zur Folgetherapie</b>						
TFST	118/255 (46,3)	42,2	102/132 (77,3)	18,8	HR: <b>0,39 [0,30; 0,51]</b> <b>&lt;0,0001</b>	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
TSST	81/255 (31,8)	NE	73/132 (55,3)	35,3	HR: <b>0,53 [0,38; 0,73]</b> <b>&lt;0,0001</b>	

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+ Bevacizumab		Placebo+ Bevericumab		Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
<b>Patientenberichtete Morbidität (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)</b>						
<b>EORTC QLQ-C30</b>						
Fatigue	199/255 (78,0)	5,6	98/132 (74,2)	5,7	HR: 1,10 [0,86; 1,41] 0,4815	Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	178/255 (69,8)	5,8	70/132 (53,0)	19,2	HR: <b>1,81 [1,37; 2,42]</b> <b>&lt;0,0001</b>	
Schmerzen	183/255 (71,8)	5,8	95/132 (72,0)	5,6	HR: 0,92 [0,72; 1,19] 0,5505	
Dyspnoe	125/255 (49,0)	20,7	67/132 (50,8)	18,7	HR: 0,92 [0,68; 1,25] 0,5796	
Schlaflosigkeit	159/255 (62,4)	11,3	91/132 (68,9)	8,3	HR: 0,73 [0,56; 0,95] 0,0185	
Appetitverlust	146/255 (57,3)	13,6	65/132 (49,2)	22,3	HR: 1,42 [1,06; 1,92] 0,0227	
Verstopfung	133/255 (52,2)	19,9	69/132 (52,3)	19,7	HR: 1,03 [0,77; 1,39] 0,8313	
Diarrhö	124/255 (48,6)	24,0	58/132 (43,9)	23,5	HR: 1,15 [0,84; 1,58] 0,4093	
Finanzielle Schwierigkeiten	77/255 (30,2)	38,4	48/132 (36,4)	NE	HR: 0,72 [0,50; 1,04] 0,0709	
<b>EORTC QLQ-OV28</b>						
Abdominale/ gastrointestinale Symptome	169/255 (66,3)	11,1	89/132 (67,4)	8,3	HR: 0,88 [0,68; 1,15] 0,3509	
Periphere Neuropathie	114/255 (44,7)	25,3	58/132 (43,9)	23,0	HR: 0,93 [0,68; 1,29] 0,6541	
Hormonelle Symptome	135/255 (52,9)	19,1	76/132 (57,6)	11,3	HR: 0,75 [0,56; 0,996] 0,0462	
Körperbild	126/255 (49,4)	21,9	71/132 (53,8)	18,7	HR: 0,93 [0,70; 1,26] 0,6383	
Einstellung zu Krankheit/ Behandlung	134/255 (52,5)	12,2	65/132 (49,2)	17,5	HR: 1,15 [0,86; 1,57] 0,3624	
Nebenwirkungen Chemotherapie	135/255 (52,9)	17,9	82/132 (62,1)	11,1	HR: 0,75 [0,57; 0,997] 0,0450	
Einzelfragen	127/255 (49,8)	21,9	64/132 (48,5)	19,4	HR: 1,01 [0,75; 1,38] 0,9536	
<b>EQ-5D VAS</b>						
MID=10	156/255 (61,2)	11,1	78/132 (59,1)	16,4	HR: 1,15 [0,87; 1,52] 0,3464	

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+ Bevacizumab		Placebo+ Bevacizumab		Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
<b>Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)</b>						
<b>EORTC QLQ-C30</b>						Zusatznutzen nicht belegt
Globaler Gesundheitsstatus	146/255 (57,3)	16,6	81/132 (61,4)	13,8	HR: 0,85 [0,65; 1,12] 0,2343	
Physische Funktion	125/255 (49,0)	20,0	74/132 (56,1)	16,4	HR: 0,85 [0,64; 1,14] 0,2790	
Rollenfunktion	167/255 (65,5)	8,4	82/132 (62,1)	9,3	HR: 1,11 [0,85; 1,46] 0,4501	
Kognitive Funktion	174/255 (68,2)	11,1	85/132 (64,4)	8,5	HR: 0,91 [0,70; 1,19] 0,4835	
Emotionale Funktion	158/255 (62,0)	13,8	85/132 (64,4)	11,1	HR: 0,93 [0,71; 1,22] 0,5708	
Soziale Funktion	148/255 (58,0)	13,5	81/132 (61,4)	11,3	HR: 0,91 [0,69; 1,20] 0,4710	
<b>Sicherheit</b>						
UE	255/255 (100)	0,2	127/131 (96,9)	0,3	HR: 1,43 [1,15; 1,80] 0,0023	Zusatznutzen nicht belegt
Nicht-schwere UE (CTCAE-Grad 1 oder 2)	108/255 (42,4)	NE	62/131 (47,3)	NE	HR: 0,93 [0,68; 1,28] 0,6317	
Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	147/255 (57,6)	8,6	65/131 (49,6)	16,7	HR: 1,20 [0,90; 1,63] 0,2205	
Schwerwiegende UE	73/255 (28,6)	NE	45/131 (34,4)	NE	HR: 0,75 [0,52; 1,10] 0,1332	
UE, die zum Therapieabbruch führten	50/255 (19,6)	NE	8/131 (6,1)	NE	HR: <b>3,14 [1,57; 7,18]</b> <b>0,0017</b>	
<p>Datenstand: 22.03.2020</p> <p>Analyse-Set: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status) für Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität; Safety-Analysis-Set für Sicherheit (Patientinnen mit positivem HRD-Status).</p> <p>Analyse-Set für Rezidive: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status welche nach der kurativ intendierten Primärtherapie aus Operation und Platin-basierter Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab vor Randomisierung tumorfrei waren).</p> <p>Verschlechterung: Abnahme bzw. Zunahme im Vergleich zum Ausgangswert um mindestens 10 Punkte (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28, EQ-5D VAS)</p> <p>Analyse der Wirksamkeitsendpunkte und der patientenberichteten Endpunkte:</p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung. Das RR wurde unter Verwendung eines Log-Binomial-Modells und das dazugehörige 95%-KI mittels Profile-Likelihood berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Likelihood-Ratio-Test.</p>						

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+ Bevacizumab		Placebo+ Bevacizumab		Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
Analyse der Sicherheit:						
Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung.						
a: NED [PDS]: Patientinnen mit einer Erkrankung, die nach makroskopischer Komplettresektion nicht mehr nachweisbar war, welche nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie als NED in der Bildgebung eingestuft wurden						
b: Patientinnen mit positivem HRD-Status welche nach der kurativ intendierten Primärtherapie aus Operation und Platin-basierter Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab zum Screening tumorfrei waren (Olaparib+Bevacizumab-Arm 80,8% (206 von 255); Placebo+Bevacizumab-Arm 80,3% (106 von 132))						
Quelle: [1]						
BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EQ-5D: EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, ITT: Intention to Treat, KI: Konfidenzintervall, MID: Minimale klinisch relevante Veränderung, MMRM: Mixed Model for Repeated Measures, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis, NC: Nicht berechenbar, NE: Nicht erreicht, NED: Kein nachweisbarer Tumor, OS: Gesamtüberleben, PDS: Primäroperation, PFS: Progressionsfreies Überleben, PFS2: Progressionsfreies Überleben 2, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire and Ovarian Cancer Module, RFS: Rezidivfreies Überleben, RR: Relatives Risiko, tBRCA: Tumor-BRCA, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie, UE: Unerwünschtes Ereignis, VAS: Visuelle Analogskala, v.s.: Versus						

## Mortalität

### Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben stellt aufgrund der eindeutigen Definition und objektiven Messbarkeit grundsätzlich einen validen Endpunkt dar und ist unbestritten ein patientenrelevanter Endpunkt und wird häufig als der wichtigste Endpunkte in der Onkologie angesehen. Dessen Verlängerung ist von grundlegender Bedeutung für die Patientinnen. Das Gesamtüberleben wurde operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Versterben unabhängig von der Todesursache.

In der Zielpopulation zeigte sich ein numerischer Vorteil für Olaparib+Bevacizumab bezüglich des Gesamtüberlebens; zum Zeitpunkt des Datenschnittes war der Unterschied zwischen den Gruppen jedoch nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,70 [0,47; 1,05]; p=0,0781). Das mediane Überleben in beiden Behandlungsgruppen wurde noch nicht erreicht.

Eine Effektmodifikation ergab sich hinsichtlich des Merkmals Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung. In der Subgruppe der Patientinnen mit makroskopischer Komplettresektion nach der Primäroperation (NED [PDS]<sup>1</sup>) zeigte sich ein statistisch

<sup>1</sup> Patientinnen mit einer Erkrankung, die nach makroskopischer Komplettresektion nicht mehr nachweisbar war, wurden nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie als NED in der Bildgebung eingestuft, wenn zwischendurch kein Progress stattgefunden hatte.

signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 0,26 [0,11; 0,61];  $p=0,0020$ ). Das Mortalitätsrisiko wurde unter Olaparib+Bevacizumab gegenüber Placebo+Bevacizumab um 74% reduziert. Das mediane Überleben wurde in beiden Studienarmen noch nicht erreicht.

Somit ergibt sich für die Subgruppe der Patientinnen mit makroskopischer Komplettresektion aufgrund einer erheblichen Verbesserung der Überlebensdauer **ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT. Dieser Vorteil konnte in seiner Effektrichtung ebenfalls in der gesamten Zielpopulation beobachtet werden, zum aktuellen Datenschnitt waren die Ergebnisse jedoch nicht statistisch signifikant.

### ***Morbidität***

#### *Fortschreiten der Erkrankung*

Das Fortschreiten der Erkrankung stellt für alle Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom unabhängig vom Ausgang der Primärtherapie ein unmittelbar patientenrelevantes Ereignis dar, da damit eine Verschlechterung von krankheitsbedingten Symptomen einhergeht. Eines der Leitsymptome ist der Aszites, welcher häufig mit Bewegungseinschränkungen, abdominaler Distension und allgemeiner Schwäche einhergeht und als besonders belastend berichtet wird. In der Regel kommt es zum Einleiten einer Folgetherapie, meist einer zytotoxischen Chemotherapie, die weitere Komplikationen und Nebenwirkungen mit sich führen kann.

Darüber hinaus stellt das Fortschreiten der Erkrankung eine Belastung des psychischen und physischen Zustandes der Patientinnen dar. So wurde häufiger von Einschränkungen im täglichen Leben (z. B. Arbeiten, Konzentration, Treppensteigen) sowie von den negativen Einflüssen auf die emotionale Verfassung z. B. Traurigkeit, Energie, Gelassenheit) berichtet. Vor dem Rezidiv/Progress blicken Patientinnen deutlich positiver in die Zukunft als danach.

In der Durchführung der multimodalen Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms wird durch eine zytoreduktive Operation und anschließende systemische Therapie die Tumorfreiheit der Patientin angestrebt. So wird die bestmögliche Ausgangslage für eine dauerhafte Rezidivfreiheit gewährleistet. Die überwiegende Mehrheit der Patientinnen erlangt diese Tumorfreiheit und somit eine klinische Remission. Auch wenn nach Abschluss der Primärtherapie nicht für alle Patientinnen eine dauerhafte Rezidivfreiheit erreicht werden kann, ist die Kuration die grundlegende Zielsetzung dieser therapeutischen Schritte. Der kurative Ansatz der Erstlinientherapie wird durch die kürzlich präsentierten Daten aus der SOLO1-Studie zu Olaparib nochmals veranschaulicht. Unter Einsatz von Olaparib waren nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren 52% der mit Olaparib behandelten Patientinnen immernoch rezidivfrei.

Bei ca. 80% der Patientinnen wird nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie die Tumorfreiheit erlangt. Tritt bei diesen Patientinnen dennoch ein Rezidiv auf, bedeutet das Fortschreiten der Erkrankung in diesem Kontext den Übergang in das palliative Setting und

somit das Scheitern des Heilversuchs. Beim rezidivierten Ovarialkarzinom handelt sich um eine nicht mehr heilbare Erkrankung, die in der Regel zum Tode führt.

Das Fortschreiten der Erkrankung in der vorliegenden Indikation ist somit ein Ereignis mit hoher und direkter Patientenrelevanz.

Die Ereignisse zum RFS und der Rezidivrate werden äquivalent zum PFS operationalisiert, jedoch beschränkt sich diese post hoc Analyse auf jene Teilpopulation der Patientinnen, welche nach der kurativ intendierten Primärtherapie vor Randomisierung tumorfrei waren. Diese Teilpopulation schließt die Patientinnen mit makroskopischer Komplettresektion nach einer Primäroperation oder einer Intervalloperation (NED [PDS] und NED/CR [IDS]) sowie Patientinnen, die ein vollständiges Ansprechen auf die Erstlinien-Chemotherapie (ohne vorangegangene Operation oder Tumorrest nach Operation: NED/CR [Chemo])<sup>2</sup> aufweisen, ein.

Neben PFS und Rezidiven wurde ebenfalls PFS2 betrachtet. PFS2 wurde in der Studie PAOLA-1 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der zweiten Krankheitsprogression oder Tod. Die zweite Krankheitsprogression wurde durch den Prüfarzt anhand lokal üblicher Standards (wie zum Beispiel mittels radiologischer Verfahren, Ultraschall, CA-125 oder anhand der Symptomatik) festgestellt.

Die Betrachtung der Ergebnisse zum Fortschreiten der Erkrankung nach verschiedenen Operationalisierungen zeigte klare Vorteile für die Kombination Olaparib+Bevacizumab. So lag für PFS in der Zielpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zum Kontrollarm vor (HR [95%-KI]: 0,39 [0,30; 0,51];  $p < 0,0001$ ). Dies entsprach einer klinisch relevanten Risikoreduktion für einen Progress oder Tod von 61%. Zum Zeitpunkt des Datenschnittes wurde bei 75,8% der Patientinnen im Kontrollarm das Fortschreiten der Erkrankung oder Tod festgestellt, während im Interventionsarm lediglich 45,1% der Patientinnen ein Ereignis erlitten. Für Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm lag das mediane PFS bei 42,6 Monaten, wohingegen dieses für Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm bereits nach 17,6 Monaten erreicht wurde.

Hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens lag für die Patientinnen, die nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie tumorfrei waren, ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von mehr als 2 Jahren zugunsten Olaparib+Bevacizumab vor (HR [95%-KI]: 0,33 [0,24; 0,45];  $p < 0,0001$ ). Das mediane rezidivfreie Überleben lag im Olaparib+Bevacizumab-Arm bei 44,8 Monaten, im Placebo-Arm betrug dieses 18,7 Monate. Das Risiko für ein Rezidiv oder Tod wurde unter Olaparib+Bevacizumab um 67% reduziert.

---

<sup>2</sup> Patientinnen mit einer Erkrankung, die nach makroskopischer Komplettresektion nicht mehr nachweisbar war, wurden nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie als NED in der Bildgebung eingestuft, wenn zwischendurch kein Progress stattgefunden hatte.

Patientinnen, bei denen eine messbare oder beurteilbare Erkrankung nach Primäroperation oder zu Beginn neoadjuvanter Chemotherapie vorlag, jedoch keine durch Bildgebung detektierbare Erkrankung nach Abschluss der Chemotherapie hatten, wurden als Patientinnen mit einem vollständigen Ansprechen betrachtet.

Zudem war der Anteil an Patientinnen, die nach der kurativ intendierten Primärtherapie aus Operation und Platin-haltiger Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab zum Zeitpunkt des Datenschnittes rezidivfrei blieben, unter Olaparib+Bevacizumab mehr als doppelt so groß wie unter Placebo+Bevacizumab (Anzahl der Rezidive unter Olaparib+Bevacizumab bzw. unter Placebo+Bevacizumab: 38,3% versus 75,5%). Es zeigte sich ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Olaparib (RR [95%-KI]: 0,51 [0,41; 0,62];  $p < 0,0001$ ).

Der schon bei der PFS-Verlängerung beobachtete Wirksamkeitsvorteil konnte auch für PFS2 gezeigt werden. Der Unterschied für den Endpunkt PFS2 war in der Zielpopulation statistisch signifikant (HR [95% KI]: 0,58 [0,42; 0,81];  $p = 0,0010$ ) und entsprach einer klinisch relevanten Risikoreduktion für einen zweiten Progress von 42%. Das mediane PFS2 lag im Olaparib+Bevacizumab-Arm bei 50,3 Monaten und im Placebo+Bevacizumab-Arm bei 35,4 Monaten.

Für alle Operationalisierungen des Endpunktes Fortschreiten der Erkrankung (PFS/Rezidive und PFS2) ergaben sich jeweils Effektmodifikationen für das Merkmal Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung. Dabei zeigte sich der stärkste Behandlungseffekt in der Subgruppe der Patientinnen mit makroskopischer Komplettresektion nach PDS (NED [PDS]). Für das PFS lag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib+Bevacizumab vor (HR [95%-KI]: 0,22 [0,13; 0,38];  $p < 0,0001$ ). Da die in dieser Subgruppe betrachteten Patientinnen zum Zeitpunkt der Randomisierung keine nachweisbaren Tumoranzeichen aufwiesen (NED), handelt es sich hier um die Bewertung des rezidivfreien Überlebens. Das Risiko für ein Rezidiv oder Tod wurde unter Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zum Kontrollarm klinisch relevant und statistisch signifikant um 78% verringert.

Für den Endpunkt Fortschreiten der Erkrankung zeigt sich für die Erhaltungstherapie mit Olaparib in Kombination mit Bevacizumab aufgrund einer nachhaltigen und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichten großen therapeutischen Verbesserung ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

#### *Zeit bis zur Folgetherapie (TFST und TSST)*

Die TFST bildet ebenfalls die klinische Relevanz eines Progresses ab, da die Entscheidung für eine Folgetherapie nicht per Protokoll vorgegeben wurde, sondern aufgrund klinischer Notwendigkeit und basierend auf der Entscheidung des behandelnden Arztes in der Abstimmung mit der Patientin erfolgte. Die TSST ermöglicht die Untersuchung längerfristiger Effekte von Olaparib beziehungsweise der zVT auf den weiteren Krankheitsverlauf sowie auf die Behandlungseffekte der nachfolgenden Therapie. Darüber hinaus ist der Beginn einer Folgetherapie als solches für die betroffenen Patientinnen von hoher körperlicher und psychosozialer Relevanz, da es sich in der vorliegenden Indikation in der Regel um eine weitere Chemotherapie handelt. Welchen negativen Einfluss die Initiation einer Platin-basierten Chemotherapie beim Ovarialkarzinom auf den Gesundheitszustand hat, konnte in einer großen, prospektiven Studie bereits gezeigt werden.

Die TFST bzw. TSST ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten bzw. zweiten Folgetherapie oder bis zum Tod, je nachdem welches Ereignis früher eintrat.

Für den Endpunkt TFST zeigte sich in der Zielpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zu Placebo+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 0,39 [0,30; 0,51];  $p < 0,0001$ ). Dies entsprach einer klinisch relevanten Risikoreduktion für eine erste Folgetherapie oder Tod von 61%. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie betrug unter Olaparib+Bevacizumab 42,2 Monate im Vergleich zu 18,8 Monaten unter Placebo+Bevacizumab. Dies entsprach einer Verlängerung der medianen Zeit bis zur ersten Folgetherapie um nahezu 2 Jahre unter Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zu Placebo+Bevacizumab.

Der beobachtete Vorteil in der Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie übertrug sich auch in einen Vorteil bei der TSST. Das Risiko eine zweite Folgetherapie zu erhalten oder zu versterben war unter Olaparib+Bevacizumab statistisch signifikant um 47% reduziert (HR [95% KI]: 0,53 [0,38; 0,73];  $p < 0,0001$ ). Der Median wurde für Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm nicht erreicht, wohingegen für Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm der Median nach 35,3 Monaten erreicht wurde.

Durch die Therapie mit Olaparib+Bevacizumab konnte in der Zielpopulation die Zeit bis zur ersten und zweiten Folgetherapie im Vergleich zur zVT statistisch signifikant und klinisch relevant verlängert werden. Für diese Endpunkte wird für die Zielpopulation ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT abgeleitet.

#### *Patientenberichtete Morbidität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28, EQ-5D VAS)*

Krankheitssymptome werden von Patientinnen direkt wahrgenommen. Sie belasten die Patientinnen auf physischer und psychischer Ebene und bedeuten somit eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes, der Alltagsfunktion und damit einhergehend der Lebensqualität. Die Reduktion tumorassoziierter Symptome stellt ein wichtiges Ziel bei der Behandlung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom dar, um die Beschwerden und Belastungen im täglichen Leben der Patientinnen zu lindern. Es handelt sich also um den individuellen, von der Patientin direkt wahrgenommenen Gesundheitszustand.

Die patientenberichtete Morbidität wurde mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome), EORTC QLQ-OV28 (Symptomskalen) und der visuellen Analogskala des EQ-5D erhoben. Die Auswertung erfolgte anhand der Zeit von der Randomisierung bis zur klinisch relevanten Verschlechterung und über die mittlere Veränderung zu Baseline unter Verwendung eines MMRM.

Nur für die Skala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Nachteil für Olaparib+Bevacizumab in den Ergebnissen zur Zeit bis zur Verschlechterung (HR [95%-KI]: 1,81 [1,37; 2,42];  $p < 0,0001$ ) und für die mittlere Veränderung zum Ausgangswert des MMRM (MWD [95% KI]: 5,43 [3,00; 7,86];

$p < 0,0001$ ). An dieser Stelle wird auf die Analysen zu UE verwiesen: bei Betrachtung des PT Übelkeit waren, mit Ausnahme weniger Ereignisse, alle berichteten Ereignisse von nicht schwerem Grad. Übelkeit und Erbrechen führten in sehr wenigen Fällen zum Therapieabbruch. Statistisch signifikante Unterschiede in den Skalen zu Appetitverlust sowie Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 und der Skalen Hormonelle Symptome, Nebenwirkungen einer Chemotherapie und der Skala zu Einzelfragen des EORTC QLQ-OV28 ergaben keine klinisch relevanten Vor- oder Nachteile.

Die visuelle Analogskala des EQ-5D, anhand derer der durch die Patientin selbst beurteilte Gesundheitszustand erfasst wurde, zeigte für die Ereigniszeitanalyse als Zeit bis zur Verschlechterung mit einer allgemein akzeptierten MID von  $\geq 10$  Punkte und in der mittleren Veränderung zum Ausgangswert des MMRM keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen.

Für die patientenberichtete Morbidität wurden sowohl Vor- als auch Nachteile beobachtet. Insgesamt ist in der Zielpopulation der Zusatznutzen von Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT für die patientenberichtete Morbidität **nicht belegt**.

### ***Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### *EORTC QLQ-C30*

Die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität stellt per se einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Die Lebensqualität wurde anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) erhoben.

Neben der Auswertung der Zeit von der Randomisierung bis zur klinisch relevanten Verschlechterung wurde die mittlere Veränderung zu Baseline mittels eines MMRM untersucht.

Lebensqualität kann nur von der Patientin selbst als eine für ihr individuelles Leben wichtige Qualität definiert und beurteilt werden. Dabei ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität als multidimensionales Konzept zu verstehen, das neben der physischen Gesundheit auch die psychische Verfassung und die sozialen Beziehungen des Individuums berücksichtigt. Bezüglich der patientenberichteten Lebensqualität liegen in der Studie PAOLA-1 keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor.

Die unter Olaparib+Bevacizumab deutliche Verbesserung in den Wirksamkeitsendpunkten ist ohne Beeinträchtigung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergegangen. Somit unterstreichen die Ergebnisse zur patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität die hinsichtlich der Morbidität gezeigten Vorteile. Es ergibt sich für den Endpunkt patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität **kein Zusatznutzen** für die Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT.

## **Sicherheit**

### *Unerwünschte Ereignisse*

Die Erfassung unerwünschter Ereignisse gibt Aufschluss über das Toxizitätsprofil eines Arzneimittels und ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Ereignisse, die die Patientinnen direkt wahrnehmen, sind unmittelbar patientenrelevant. Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen ist zu beachten, dass die Quantifizierung des Zusatznutzens von Olaparib+Bevacizumab gegenüber Placebo+Bevacizumab erfolgt. Demnach wird hier der Vergleich einer biologisch aktiven Substanz mit Placebo dargestellt. Generell sind bei einer Behandlung mit einer aktiven Substanz mehr unerwünschte Ereignisse zu erwarten als bei Einnahme von Placebo. Daher müssen für die Interpretation auch die erwünschten Effekte des aktiven Medikamentes berücksichtigt werden. Häufigkeit und Schwere beobachteter unerwünschter Ereignisse müssen immer auch differenziert vor dem Hintergrund des durch einen Wirkstoff eindeutig erzielten klinischen und patientenrelevanten Nutzens beurteilt werden. Zur weiteren Einordnung sollte es nicht zu einer Doppelzählung von UE bezüglich Gesamtraten, SOC- und PT-Ebene, UESI sowie Schweregrad, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und unabhängig der Schwere kommen.

Das Safety-Analysis-Set umfasst alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zudem wurden die Patientinnen des Safety-Analysis-Sets nicht entsprechend ihrer randomisiert zugewiesenen Studientherapie, sondern entsprechend der ersten tatsächlich eingenommenen Studienmedikation (Olaparib+Bevacizumab oder Placebo+Bevacizumab) zugeordnet. In der UE-Analyse wurden alle Ereignisse berücksichtigt, die ab Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation berichtet wurden. Die mediane Behandlungsdauer in der Studie PAOLA-1 war mit 23,8 Monaten im Olaparib+Bevacizumab-Arm gegenüber 16,8 Monaten im Placebo+Bevacizumab-Arm länger. Um die unterschiedlich langen Behandlungs- und Beobachtungszeiten methodisch zu berücksichtigen, wurde ausschließlich das HR als Effektschätzer für die Beurteilung der beobachteten Unterschiede herangezogen.

Bei den UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Therapie mit Olaparib+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 3,14 [1,57; 7,18];  $p=0,0017$ ). Hingegen bestanden keine signifikanten Nachteile für die Therapie mit Olaparib+Bevacizumab in den Gesamtraten von schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), schwerwiegenden UE und nicht schweren UE (CTCAE-Grad 1+2) (siehe Tabelle 4-37).

Der Behandlungsarm Olaparib+Bevacizumab zeigte Nachteile in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und zwar als UE unabhängig vom Schweregrad (HR [95%-KI]: 1,70 [1,26; 2,33];  $p=0,0006$ ) und als schwere UE (HR [95%-KI]: 7,83 [1,58; 141,83];  $p=0,0185$ ). Diese Nachteile auf SOC-Ebene lassen sich dem PT Ermüdung zuordnen, wobei allerdings nur bei 5,5% der Patientinnen im Behandlungsarm versus 0,8% der Patientinnen im Kontrollarm insgesamt ein schweres UE-Ereignis der Ermüdung erlitten.

Effekte zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab ergaben sich unter der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems als UE unabhängig vom Schweregrad (HR [95%-KI]:

2,43 [1,73; 3,49];  $p < 0,0001$ ), welches Unterschiede in Anämie, Leukopenie und Lymphopenie widerspiegelt. Davon waren auf SOC-Ebene die schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) (HR [95%-KI]: 8,16 [3,64; 23,32];  $p < 0,0001$ ) vornehmlich auf PT-Ebene durch Anämien sowie in geringerem Maße durch Lymphopenie und Neutropenie getrieben. Die schwerwiegenden UE auf SOC-Ebene (HR [95%-KI]: 8,49 [1,74; 153,16];  $p = 0,0127$ ) sind ebenfalls auf Anämien zurückzuführen.

Für das PT Dyspnoe lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab als UE unabhängig vom Schweregrad vor (HR [95%-KI]: 4,05 [1,40; 17,15];  $p < 0,0142$ ); insgesamt trat Dyspnoe bei 8,6% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm versus 2,3% im Placebo+Bevacizumab-Arm auf.

Bezüglich des SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts als UE unabhängig vom Schweregrad (HR [95%-KI]: 1,56 [1,20; 2,04];  $p < 0,0012$ ) lassen sich statistisch signifikante Nachteile für Olaparib+Bevacizumab auf die PT Erbrechen und Übelkeit zurückführen. Interessanterweise zeigten sich Vorteile für die Kombination Olaparib+Bevacizumab für Hypertonie auf PT-Ebene, welche unabhängig vom Schweregrad (HR [95%-KI]: 0,72 [0,54; 0,97];  $p = 0,0301$ ) und besonders stark bei den schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) (HR [95%-KI]: 0,47 [0,30; 0,72];  $p = 0,0004$ ) zum Tragen kommen. Bemerkenswerterweise ist der Anteil der Patientinnen mit schweren Ereignissen dieser bekannten Nebenwirkung von Bevacizumab in der Kombination Olaparib+Bevacizumab mit 17,6% deutlich geringer als im Kontrollarm mit 32,1%.

Die unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse zeigten ein zu dem bereits dargestellten Nebenwirkungsprofil vergleichbares Bild: Es sind auch hier die bekannten Nachteile bezüglich Anämie, Neutropenie, Übelkeit, Erbrechen, Fatigue/Asthenie und Vorteile zu Hypertonie und Proteinurie der Kombination Olaparib+Bevacizumab zu beobachten.

Das in der Studie PAOLA-1 beobachtete Sicherheitsprofil der Kombination Olaparib+Bevacizumab lässt sich anhand der Fachinformation einordnen, da Ermüdung bzw. Fatigue und Asthenie, Dyspnoe, Anämie, Leukopenie, Lymphopenie, Erbrechen, Übelkeit, Dysgeusie (Schmeckstörung), verminderter Appetit bereits bekannte, typische Nebenwirkungen einer Therapie mit Olaparib sind, die in der Fachinformation angegeben werden. Diese UE waren in der Regel leicht bis mittelschwer in der Ausprägung und führten nicht bzw. nur selten zum Abbruch der Studienmedikation. Diese Nebenwirkungen sind in der Regel gut handhabbar und es besteht langjährige Erfahrung in deren Einstellung und Behandlung, da sie neben Olaparib auch bekannte Nebenwirkungen von Krebstherapien sind, mit deren Behandlung gynäkologische Onkologen gut vertraut sind. Die Fachinformation geht hinreichend auf das Auftreten und die Handhabung dieser Nebenwirkungen ein. Die Kombination von Olaparib mit Bevacizumab führt keine zusätzlichen nachteiligen Sicherheitssignale in die Betrachtung der Erhaltungstherapie ein.

Im Einzelnen kann es sich bei Übelkeit und Erbrechen zum Teil auch um Symptome der Grunderkrankung handeln. Eine zweifelsfreie Zuordnung ist nicht immer möglich. Zudem werden diese Nebenwirkung im Allgemeinen sehr früh berichtet; das erste Auftreten erfolgte

bei der Mehrzahl der Patientinnen innerhalb des ersten (Übelkeit) bzw. der ersten beiden (Erbrechen) Monate der Behandlung mit Olaparib. Sowohl Übelkeit als auch Erbrechen traten bei der Mehrzahl der Patientinnen intermittierend auf und können durch Therapiepausen, Dosisreduktionen und/oder antiemetische Therapie behandelt werden. Eine antiemetische Prophylaxe ist allerdings nicht erforderlich.

Zum Management der Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Anämie, Leukopenie, Lymphopenie, Neutropenie) mit unter anderem relevanter schwerer Ausprägung der Anämie unter Therapie mit Olaparib wurde die regelmäßige Kontrolle des gesamten Blutbilds in die Fachinformation aufgenommen.

Unter Berücksichtigung der unter Olaparib+Bevacizumab gleichbleibenden Lebensqualität ist für den Endpunkt Sicherheit für die Behandlung mit Olaparib im Vergleich zur zVT ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Mit der Studie PAOLA-1 liegen Ergebnisse der Evidenzstufe Ib mit einer hohen Ergebnissicherheit (niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene, hohe methodische Qualität) vor. Es konnte eindrücklich gezeigt werden, dass die Kombination aus Olaparib+Bevacizumab in der Zielpopulation gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgende statistisch signifikante, klinisch hochrelevante und patientenrelevante Vorteile bietet:

- Deutliche Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung mit einer Verlängerung der progressionsfreien Zeit um mehr als zwei Jahre und einer ebenfalls bedeutsamen Verlängerung der Zeit bis zur ersten und zweiten Folgetherapie sowie bis zum zweiten Progress
- Bei den Patientinnen, die nach Operation und Abschluss der Primärtherapie tumorfrei waren: eine statistisch signifikante und klinisch hochrelevante Reduktion von Rezidiven, womit ein essentielles Therapieziel in dieser Indikation adressiert wird. Durch die statistisch signifikante Verlängerung der rezidivfreien Zeit um mehr als zwei Jahre wird der Übergang von einer kurativen zu einer rezidivierten, nicht mehr heilbaren Erkrankung hinausgezögert und die Chance auf die Kuration wird für die Patientinnen aufrechterhalten
- Verbesserung des Gesamtüberlebens, die in der Subgruppe der Patientinnen mit makroskopischer Komplettresektion nach PDS<sup>3</sup> statistisch signifikant und von erheblichen Ausmaß ist

---

<sup>3</sup> Patientinnen mit einer Erkrankung, die nach makroskopischer Komplettresektion nicht mehr nachweisbar war, wurden nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie als NED in der Bildgebung eingestuft, wenn zwischendurch kein Progress stattgefunden hatte.

- Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patientinnen, wozu eine gute Verträglichkeit mit einem bei Bedarf gut handhabbaren und behandelbaren Nebenwirkungsprofil beiträgt

In der Gesamtschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse und im Einklang mit § 5 Abs. 7 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zeigte sich für Olaparib+Bevacizumab in der Zielpopulation eine nachhaltige und gegenüber der zVT deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Es ergibt sich somit in der Gesamtabwägung ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** in der Zielpopulation.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

### Fragestellung

Olaparib (Lynparza<sup>®</sup>) wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der HRD assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität [2].

Zielsetzung des vorliegenden Dossiers ist die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Olaparib im oben definierten Anwendungsgebiet im Vergleich zur zVT *Fortführung der mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab* [3].

### **Patientenpopulation**

Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität.

### **Intervention**

Die Olaparib-Dosis beträgt 300 mg (zwei Filmtabletten je 150 mg) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg (insgesamt vier Filmtabletten) [2]. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird Olaparib in Kombination mit Bevacizumab gegeben. Wenn Olaparib in Kombination mit Bevacizumab als Erstlinien-Erhaltungstherapie bei high-grade epitheliale Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie mit Bevacizumab angewendet wird, beträgt die Dosis von Bevacizumab 15 mg/kg alle drei Wochen. In der Fachinformation von Olaparib wird an dieser Stelle auf die vollständige Fachinformation für Bevacizumab verwiesen [2].

Nach der aktuellen Fachinformation von Bevacizumab beträgt die Dosierung für das vorliegende Anwendungsgebiet 15 mg/kg Körpergewicht, einmal alle drei Wochen als intravenöse Infusion. Bevacizumab wird insgesamt für eine Dauer von maximal 15 Monaten (entspricht 22 Gaben) verabreicht, wobei bis zu sechs Gaben zusammen mit einer Erstlinien-Chemotherapie aus Carboplatin und Paclitaxel erfolgen. Im Anschluss wird Bevacizumab als Monotherapie weiter angewendet [4].

### **Vergleichstherapie**

Gemäß der G-BA-Beratung vom 16.12.2019 wurde die *Fortführung der mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab* als zVT definiert. AstraZeneca folgt der vom G-BA definierten zVT und stellt im vorliegenden Dossier den Zusatznutzen von Olaparib gegenüber der zVT dar.

Die Dosierung von Bevacizumab beträgt 15 mg/kg Körpergewicht, einmal alle drei Wochen als intravenöse Infusion [4]. Bevacizumab wird insgesamt für eine Dauer von maximal 15 Monaten (entspricht 22 Gaben) verabreicht, wobei bis zu sechs Gaben zusammen mit einer Erstlinien-Chemotherapie aus Carboplatin und Paclitaxel erfolgen. Im Anschluss wird Bevacizumab als Monotherapie weiter angewendet [4].

## Endpunkte

Es werden nur Studien eingeschlossen, in denen verwertbare Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Kategorien berichtet werden:

- Mortalität
- Morbidität; hierzu gehören in der vorliegenden Indikation unter anderem PFS, PFS2, Rezidivrate, RFS, TFST/TSST, Symptome wie (abdominale) Schmerzen, Völlegefühl, Blähungen, Übelkeit, Zunahme der Miktionsfrequenz, Ileus, Aszites und Fatigue sowie andere patientenberichtete Symptome
- Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Sicherheit (UE)

## Studientypen

Da die genannten Endpunkte im Rahmen von RCT beurteilt werden können, wird der Studientyp auf RCT beschränkt. RCT entsprechen der Evidenzklasse Ib und sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung entsprechend durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des medizinischen Nutzens.

## Studiendauer

Die Studiendauer unterliegt keiner Einschränkung, soll aber eine adäquate Auswertung mindestens eines der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte erlauben.

## Publikationstyp

Es werden verfügbare Studienberichte, Vollpublikationen, Ergebnisberichte aus Registereinträgen und Ähnliches eingeschlossen, die den Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements genügen und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthalten.

### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur*

*Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

	<b>Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
	<b>E1</b>	<b>A1</b>
Patientenpopulation (Indikation) (P)	Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV <sup>a</sup> ) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unter 18 Jahre</li> <li>• (Krebs-)Erkrankungen ausschließlich außerhalb der Indikation</li> <li>• Patientinnen mit Rezidiv</li> <li>• Abweichende Klassifikation des Ovarialkarzinoms</li> <li>• Abweichende Vorbehandlung</li> <li>• Tierexperimentelle Studien</li> </ul>
	<b>E2</b>	<b>A2</b>
Intervention (I)	<b>Olaparib in Kombination mit Bevacizumab als Erhaltungstherapie:</b> Olaparib zweimal täglich 300 mg (Filmtabletten) oder vergleichbare Dosierungen gemäß Zulassung in Kombination mit  Bevacizumab 15 mg/kg, einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion, insgesamt für eine Dauer von 15 Monaten/22 Zyklen (inklusive der Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosierung nicht entsprechend der Zulassung</li> <li>• Monotherapie oder Kombinationstherapien mit anderen Wirkstoffen</li> </ul>
	<b>E3</b>	<b>A3</b>
Vergleichstherapie (Kontrollgruppe) (C)	Fortführung einer Bevacizumabtherapie (ggf. Placebo als add-on zu Bevacizumab)  15 mg/kg, einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion, insgesamt für eine Dauer von 15 Monaten/22 Zyklen (inklusive der Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie)	Komparator entspricht nicht der zVT

	<b>Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
	<b>E4</b>	<b>A4</b>
Endpunkte (O)	<p>Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus einer der folgenden Kategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität (z. B. OS)</li> <li>• Morbidität (z. B. PFS, PFS2, Rezidivrate, RFS, TFST/TSST, Symptome wie Schmerzen, Völlegefühl, Blähungen usw.)</li> <li>• Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)</li> <li>• Sicherheit (z. B. Gesamtrate UE)</li> </ul>	Keine patientenrelevanten Endpunkte aus einer der genannten Kategorien
	<b>E5</b>	<b>A5</b>
Studientypen	RCT	<p>Andere Studientypen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht randomisierte vergleichende Studien</li> <li>• Einarmige Studien</li> <li>• Nicht interventionelle Studien (z. B. Beobachtungsstudien, Fall-Kontroll-Studien [Case Control Studies]) usw.)</li> <li>• Einzelfallberichte (Case Reports)</li> </ul>
	<b>E6</b>	<b>A6</b>
Studiendauer	Keine Einschränkung	-
	<b>E7</b>	<b>A7</b>
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag etc.) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	Reviews, Nachrichtenartikel oder andere Sekundärpublikationen; Conference-Abstracts oder -Poster zu Studien, zu denen bereits Vollpublikationen vorliegen; Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse; in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche auch in der Studienregistersuche gefunden werden.
<p>a: gemäß der FIGO-Klassifikation von 2014  BRCA1/2: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen 1/2, CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials, FIGO: Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität, OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben, PFS2: Progressionsfreies Überleben 2, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, RFS: Rezidivfreies Überleben, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie, UE: Unerwünschtes Ereignis, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll Studien identifizieren, die zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung geeignet sind. Die Recherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane durchgeführt. Für jede einzelne Datenbank wurde eine sequentielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Für MEDLINE und EMBASE wurde der Filter für RCT nach Wong 2006 (Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity) verwendet [5]. Für Cochrane wurde kein Filter verwendet, da die Datenbank bereits auf RCT eingeschränkt ist. Die individuellen Suchstrategien, inklusive der aus jedem Suchschritt resultierenden Treffer, sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Alle bibliografischen Literaturrecherchen wurden über die internetbasierte Plattform Ovid (<http://ovidsp.ovid.com/>) durchgeführt. Es erfolgten keine generellen Einschränkungen bezüglich Sprache oder Jahr.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel->

informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

Die Studienregistersuche soll Studien identifizieren, die zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung geeignet sind. Um alle verfügbaren Studiendaten zu Olaparib für die Zusatznutzenbewertung heranziehen zu können, wurde eine systematische Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien, gemäß den Vorgaben der Verfahrensordnung (VerfO) durchgeführt [6].

Die detaillierten, für die Studienregister ClinicalTrials.gov, EU-CTR und WHO-ICTRP angepassten, Suchstrategien und die aus den Suchen resultierenden Trefferzahlen sind in Anhang 4-B dargestellt.

Die Suche nach relevanten Studien im Suchportal der EMA und AMIS konzentrierte sich auf relevante Studien, die bereits in der bibliografischen Literaturrecherche und der Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU-CTR und WHO-ICTRP identifiziert wurden.

#### **4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA**

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

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

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Suche auf der Webseite des G-BA beschränkte sich auf RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Olaparib. Für Olaparib wurden folgende Nutzenbewertungsverfahren identifiziert:

- Olaparib (aufgehoben) (Vorgangsnummer 2015-06-01-D-166)
- Olaparib (neues Anwendungsgebiet: high-grade epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom; einschließlich erneute Bewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status) (Vorgangsnummer 2018-06-15-D-360)
- Olaparib (neues Anwendungsgebiet: high-grade epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, BRCA-Mutation, Erhaltungstherapie) (Vorgangsnummer 2019-07-15-D-464)

---

<sup>4</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

- Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, lokal fortgeschritten oder metastasiert) (Vorgangsnummer 2019-07-15-D-459)
- Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Pankreas, vorbehandelte Patienten) (Verfahrensstart verschoben)

Die auf der Webseite des G-BA identifizierten früheren Nutzenbewertungsverfahren von Olaparib enthalten keine Daten zur relevanten Zulassungsstudie PAOLA-1. Auch andere relevante Studien im Anwendungsgebiet wurden auf der Webseite des G-BA nicht identifiziert.

#### 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die in der bibliografischen Literaturrecherche, Studienregistersuche und Webseite des G-BA identifizierten Studien für das zu bewertende Arzneimittel wurden unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Titel und Abstract unabhängig von zwei Personen selektiert. Diskrepanzen wurden durch Diskussion aufgelöst. Auf diese Weise identifizierte potenziell relevante Publikationen wurden im Volltext gesichtet und erneut nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien unabhängig von zwei Personen selektiert. Im Anschluss wurden die als relevant identifizierten Studien mit den schon bekannten Studien abgeglichen und, falls zutreffend, dem Studienpool hinzugefügt.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

#### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bilden die Grundlage für die Einschätzung des Verzerrungspotenzials sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene. Die zur Bewertung notwendigen Informationen und Daten wurden dem jeweiligen Studienbericht, dem Studienprotokoll oder dem statistischen Analyseplan (SAP) entnommen.

#### **Bewertung des Verzerrungspotenzials**

Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte wurden untersucht [6]. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wurde jeder Endpunkt getrennt betrachtet.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- sowie auf Endpunktebene wurde tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfo wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Ein als „hoch“ eingestuftes Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse eines Endpunktes wird in der Bewertung berücksichtigt und nach Möglichkeit werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Ein für die Ergebnisse eines Endpunktes als „hoch“ eingestuftes Verzerrungspotenzial führt nicht automatisch zum Ausschluss aus der Bewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr zur Diskussion der Aussagesicherheit der vorliegenden Daten.

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>5</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>6</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>7</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Detailinformationen zu Design und Methodik wurden für alle zur Fragestellung relevanten Studien extrahiert und im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Die Beschreibung erfolgte gemäß den Punkten 2b bis 14 des CONSORT-Statements (siehe Anhang 4-E). Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

---

<sup>5</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

<sup>6</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

<sup>7</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

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

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf Daten aus der randomisierten und kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie PAOLA-1 (D0817C00003; GINECO-OV125b).

#### **Patientencharakteristika**

Folgende Patientencharakteristika wurden berücksichtigt:

##### ***Demografie***

- Alter (in Jahren und nach Altersgruppen (<50 Jahre; ≥50 bis <65 Jahre; ≥65 Jahre))
- Region (Europa; Japan)

##### ***Krankheitscharakteristika***

- ECOG-PS (0; 1; fehlend)
- Primäre Tumorlokalisation (ovarial; Eileiter; peritoneal)
- Histologisches Grading (high-grade; low-grade)
- FIGO-Stadien (Stadium IIIB; Stadium IIIC; Stadium IV)
- Baseline-CA-125-Wert ( $\leq$ ULN (oberer Normwertbereich);  $>$ ULN; fehlend)
- Histologischer Typ (serös; endometrioid; klarzellig; undifferenziert; andere)

- Art der vorherigen cytoreduktiven Operation und Ergebnis
- Vorherige Operation (makroskopischer Tumorrest; ohne makroskopischen Tumorrest)
- Vorherige Primäroperation (PDS) (makroskopischer Tumorrest; ohne makroskopischen Tumorrest)
- Vorherige Intervalloperation (IDS) (makroskopischer Tumorrest; ohne makroskopischen Tumorrest)
- Patientinnen ohne Operation (ja/nein)
- Tumor-BRCA (tBRCA)-Mutationsstatus vor Randomisierung (tBRCA mutiert; nicht tBRCA mutiert)
- Myriad tBRCA-Status (tBRCA mutiert (tBRCA1m, tBRCA2m; tBRCA1m und tBRCA2m); nicht tBRCA mutiert; tBRCA-Test nicht durchgeführt/fehlgeschlagen, tBRCA fehlend)
- Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung<sup>8</sup>
  - NED [PDS]: Keine nachweisbare Erkrankung nach makroskopischer Kompletresektion durch PDS
  - NED/CR [IDS]: Keine nachweisbare Erkrankung/vollständiges Ansprechen nach makroskopischer Kompletresektion durch Intervalloperation (IDS)
  - NED/CR [Chemo]: Keine nachweisbare Erkrankung/vollständiges Ansprechen nach unvollständiger Resektion (nach entweder PDS oder IDS) oder keine Operation)
  - PR: Partielles Ansprechen
- Anzahl der Zyklen der Erstlinienbehandlung (getrennt für Platin/Taxan, Platin, Bevacizumab)

---

<sup>8</sup> Patientinnen mit einer Erkrankung, die nach makroskopischer Kompletresektion nicht mehr nachweisbar war, wurden nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie als NED in der Bildgebung eingestuft, wenn zwischendurch kein Progress stattgefunden hatte.

Patientinnen, bei denen eine messbare oder beurteilbare Erkrankung nach Primäroperation oder zu Beginn neoadjuvanter Chemotherapie vorlag, jedoch keine durch Bildgebung detektierbare Erkrankung nach Abschluss der Chemotherapie hatten, wurden als Patientinnen mit einem vollständigen Ansprechen betrachtet.

## Patientenrelevante Endpunkte

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in der Studie PAOLA-1 erhoben:

- Mortalität
  - OS
- Morbidität
  - Fortschreiten der Erkrankung
    - PFS/Rezidive
    - PFS2
  - TFST bzw. TSST
  - Patientenberichtete Morbidität, gemessen anhand
    - der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur Verschlechterung sowie mittlere Veränderung zum Ausgangswert (MMRM-Analysen))
    - der Symptomskalen des EORTC QLQ-OV28 (Zeit bis zur Verschlechterung sowie mittlere Veränderung zum Ausgangswert (MMRM-Analysen))
    - der EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung sowie mittlere Veränderung zum Ausgangswert (MMRM-Analyse))
- Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand
  - des Globalen Gesundheitszustandes und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur Verschlechterung sowie mittlere Veränderung zum Ausgangswert (MMRM-Analysen))
- Sicherheit
  - UE unabhängig vom Schweregrad (Gesamtrate sowie SOC und PT)
  - Nicht schwere UE (CTCAE-Grad 1 oder 2) (Gesamtrate)
  - Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) (Gesamtrate sowie SOC und PT)
  - SUE (Gesamtrate sowie SOC und PT)
  - UE, die zum Therapieabbruch führten (Gesamtrate sowie SOC und PT)
  - UESI unabhängig vom Schweregrad (präspezifizierte UESI)
  - Nicht schwere UESI (CTCAE-Grad 1 oder 2) (präspezifizierte UESI)
  - Schwere UESI (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) (präspezifizierte UESI)
  - Schwerwiegende UESI (präspezifizierte UESI)

Alle aufgeführten Endpunkte sind als patientenrelevant anzusehen und werden für die Quantifizierung des Zusatznutzens von Olaparib+Bevacizumab herangezogen. Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte werden entsprechend der im Folgenden beschriebenen Operationalisierung für die Studie PAOLA-1 dargestellt.

Die Behandlungsdauer mit Olaparib+Bevacizumab bzw. Placebo+Bevacizumab war für bis zu zwei Jahren oder bis zur objektiv gemessenen, radiologischen Krankheitsprogression per Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) geplant. Patientinnen, die nach Überzeugung des Studienarztes und Rücksprache mit dem Sponsor von der Fortführung der Behandlung profitieren würden, konnten über den Zeitraum von zwei Jahren hinaus weiterbehandelt werden. Um die zwischen den Studienarmen stark unterschiedliche Behandlungs- und damit auch Beobachtungsdauer methodisch zu berücksichtigen, wurden – falls angemessen – Ereigniszeitanalysen zur Ableitung des Zusatznutzens verwendet. Bei den stetigen Endpunkten wurde hierfür die Zeit bis zur Verschlechterung um die jeweilige minimale klinisch relevante Veränderung (MID, Minimal Important Difference) betrachtet. Außerdem wurden für stetige Variablen Analysen mittels eines MMRM durchgeführt, um die mittlere Veränderung zum Ausgangswert mithilfe standardisierter Mittelwertdifferenzen in Form von Hedges' g, zu betrachten. Den Analysen liegt dabei eine Irrelevanzschwelle von 0,2 zugrunde. Bei binären Variablen, für die keine Ereigniszeitanalyse durchgeführt wurde, wurden OR, RR, RD und die entsprechenden 95%-KI mittels Regressionsmodellen berechnet. Alle Effektmaße wurden mit dem jeweiligen 95%-KI sowie dem entsprechenden p-Wert angegeben. Für die Sicherheitsendpunkte UE, schwere UE sowie SUE wurden die Gesamtraten und zusätzlich die jeweiligen SOC (System Organ Class) und PT (Preferred Term) ausgewertet. Für die UE, die zu Therapieabbruch führten, wurde die Gesamtrate ausgewertet, wohingegen die zugehörigen SOC und PT gemäß G-BA lediglich deskriptiv dargestellt wurden. Die Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte begründen sich im Einzelnen wie nachfolgend beschrieben.

## **Mortalität**

### **Gesamtüberleben**

#### *Operationalisierung und Validität*

Das Gesamtüberleben erfasst den Zeitraum ab Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund. Die Interpretation dieses Endpunktes ist objektiv durchführbar und die Validität ist gegeben. Der Einfluss nachfolgender Therapien auf das Gesamtüberleben könnte dabei die eindeutige Quantifizierung des Effektes der Studienmedikation als einzelne Komponente des Therapieschemas erschweren [7-9].

#### *Patientenrelevanz*

Bei der Behandlung des Ovarialkarzinoms im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt die Verlängerung des Überlebens ein herausragendes Therapieziel dar [10]. Das Gesamtüberleben ist unbestritten ein patientenrelevanter Endpunkt und dessen Verlängerung von grundlegender Bedeutung für die Patienten [11, 12].

## **Morbidität**

### **Fortschreiten der Erkrankung (PFS/Rezidive und PFS2)**

#### *Operationalisierung und Validität*

Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur objektiv festgestellten Progression (modifizierte RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod aus jeglichen Gründen (bei fehlender Progression), je nachdem welches der beiden Ereignisse früher aufgetreten ist. Dies war unabhängig davon, ob die Patientin die randomisierte Therapie abbrach oder eine andere Anti-Krebsbehandlung vor der Progression erhielt. Der radiologisch bestätigte erste Progress wurde durch den Prüfarzt (primäre Analyse), sowie durch BICR bewertet. Ab dem Zeitpunkt des Datenschnitts erfolgte die Bewertung des PFS nur noch durch den Prüfarzt.

Die Analyse von Rezidiven basierte auf einer Teilpopulation des Full-Analysis-Set (FAS), welche nach der kurativ intendierten Primärtherapie aus Operation und Platin-basierter Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab vor Randomisierung ein vollständiges Ansprechen hatten, und umfasste alle Patientinnen aus den Subgruppen NED [PDS], NED/CR [IDS] und NED/CR [Chemo]. Vollständiges Ansprechen war dabei definiert als kein Nachweis einer Erkrankung bei Randomisierung (keine Ziel- oder nicht-Ziel-Läsionen bestimmt durch eine radiologische Untersuchung). Die Operationalisierung von rezidivfreiem Überleben (RFS) entsprach der von PFS.

PFS2 war die Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten Progression (Beurteilung durch den Prüfarzt mittels jeweiliger Routinemethode; beinhaltet radiologische Verfahren, Cancer-Antigen 125 (CA-125) oder Progress anhand von Symptomen) oder Tod aus jeglichen Gründen, je nachdem welches der beiden Ereignisse früher aufgetreten ist. Patientinnen, die bis zum Zeitpunkt der Analyse ohne einen zweiten Progress am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite, zu der bekannt war, dass sie ohne zweiten Progress lebten, zensiert. PFS ist objektiv und eindeutig quantifizierbar und erfasst die Verschlechterung der Tumorerkrankung. Des Weiteren haben individuelle Folgetherapien, die die Analyse des Gesamtüberlebens potenziell beeinflussen, auf diesen Endpunkt keinen Einfluss. PFS wird häufig, wie auch in der zulassungsbegründenden Studie PAOLA-1, als primärer Endpunkt in onkologischen Studien verwendet [13]. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) erkennt PFS als klinisch- und somit patientenrelevanten Endpunkt an, da dieser trotz kleiner Fallzahlen und einer kurzen Studiendauer robuste Aussagen über die Effektivität einer Behandlung ermöglicht [14, 15].

#### *Patientenrelevanz*

Krankheitsprogression stellt für alle Patientinnen mit einem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom unabhängig vom Ausgang der Primärtherapie ein unmittelbar patientenrelevantes Ereignis dar, da damit eine Verschlechterung von krankheitsbedingten Symptomen, der Beginns einer nachfolgenden Chemotherapie und somit eine Belastung des psychischen und physischen Zustandes der Patientinnen einhergeht.

Fortschreiten der Erkrankung ist für die Patientinnen ein einschneidendes Ereignis mit Relevanz für die weitere Lebensgestaltung. Die Patientinnen müssen sich dann wieder mit einer lebensbedrohlichen Diagnose und sich reduzierenden Therapieoptionen auseinandersetzen, wobei der starke psychische und physische Stress die Patientinnen sehr belastet [16, 17]. Ein aktueller Vergleich zwischen Patientinnen mit und ohne Progress zeigte eindrucksvoll die negativen psychologischen und physischen Auswirkungen eines Progresses. Während die Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom vor dem ersten Progress häufiger hoffnungsvoll und bei gut erhaltener körperlicher Aktivität sind, zeichnen sich Patientinnen mit Rezidiv durch starke Beeinträchtigung ihrer täglichen Aktivitäten und Hoffnungslosigkeit für das zukünftige Leben aus [18]. Deshalb ist der Zeitraum, in dem die Patientin ohne Progress als unmittelbar patientenrelevant zu werten.

Darüber hinaus berichten die Patientinnen nach Fortschreiten der Erkrankung häufiger von Einschränkungen im täglichen Leben (z. B. Arbeiten, Konzentration, Treppensteigen). Eines der damit verbundenen Leitsymptome, der Aszites, geht häufig mit Bewegungseinschränkungen, abdominalen Distension und allgemeiner Schwäche einher und wird als besonders belastend berichtet [19]. In der Regel kommt es nach Krankheitsprogress zum Einleiten einer Folgetherapie, die beim Ovarialkarzinom in der Regel eine Chemotherapie darstellt und weitere Komplikationen und Nebenwirkungen mit sich führen kann [16].

Die Bewertung von PFS als direkt patientenrelevanter Endpunkt entspricht der Einschätzung der EMA [11]. Eine Verbesserung des PFS ist als ein klinisch- und patientenrelevanter Endpunkt anzusehen [20]. Dies trifft auch in Abwesenheit einer dokumentierten Verlängerung des Gesamtüberlebens zu; unter der Voraussetzung, dass keine Verkürzung des Gesamtüberlebens vorliegt. Dies beruht aus Sicht der EMA auf der Bedeutung der Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik und der Verzögerung des Beginns einer Folgetherapie. Aus Sicht der EMA ist für die individuelle Patientin die Erfassung von Rezidiven vor allem in einer frühen Therapiesituation ebenfalls von Relevanz [11]. Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen und Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) und die DGHO vertreten in ihrem Diskussionspapier zur Nutzenbewertung von Medikamenten in der Onkologie die Ansicht, dass „ein längeres rezidivfreies Intervall einen hohen patientenrelevanten Nutzen zeigt“ [8]. Auch die deutsche Rechtsprechung kommt zu einem vergleichbaren Ergebnis und beurteilt eine Symptomverzögerung bzw. eine günstige Beeinflussung des Krankheitsverlaufs bei fortgeschrittenen bzw. lebensbedrohlichen Erkrankungen als gleichberechtigt neben einer Verlängerung des Überlebens [21, 22].

Die Patientenrelevanz des Fortschreitens der Erkrankung bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, die nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie tumorfrei sind, sollte gesondert betrachtet werden. Die Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms besteht aus der Kombination einer zytoreduktiven (Debulking-) Operation und anschließender systemischer platinbasierter Chemotherapie sowie Erhaltungstherapie und verfolgt einen kurativen Ansatz [10, 23]. Das Ziel ist hierbei, die Tumorfreiheit der Patientin zu erreichen und so die bestmögliche Ausgangslage für eine dauerhafte Rezidivfreiheit bzw. ein längeres Überleben zu gewährleisten. Die gegenwärtige Primärtherapie führt bei der

überwiegenden Mehrheit der Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Ovarialkarzinom zur Tumorfreiheit und somit zu einer klinischen Remission [24]. Das Auftreten eines Rezidivs bedeutet für diese Patientin, dass der Versuch der Heilung gescheitert ist und die nachfolgende Rezidivtherapie verfolgt lediglich palliative Therapieziele [10]. Ein Rezidiv ist für die Patientinnen, die tumorfrei nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie sind, ein Ereignis von hoher und direkter Patientenrelevanz. Der G-BA und das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) haben bereits in vorangegangenen Verfahren zu weiteren Tumorentitäten das Auftreten von Rezidiven bei tumorfreien Patientinnen, die mit einem kurativen Therapieansatz behandelt werden, als unmittelbar patientenrelevant eingestuft [25-32].

Das Fortschreiten der Erkrankung (PFS/Rezidive) in der vorliegenden Indikation ist somit ein Ereignis mit hoher und direkter Patientenrelevanz.

PFS2 ermöglicht darüber hinaus die Untersuchung längerfristiger Effekte von Olaparib auf den späteren Krankheitsverlauf und eignet sich für eine Einschätzung, ob die Wirksamkeit der Folgetherapie durch die Studienintervention beeinflusst wird.

Zusammenfassend sind die Endpunkte PFS/Rezidive bzw. PFS2 aufgrund des möglichst langen Hinauszögerns der Krankheitsverschlechterung bzw. des Scheiterns des Heilversuchs im kurativen Therapiesetting, aufgrund der Vermeidung von Nebenwirkungen durch eine Chemotherapie sowie aufgrund des Hinauszögerns der hohen psychischen Belastung der Patientinnen als patientenrelevant zu erachten.

### **Zeit bis zur Folgetherapie (TFST und TSST)**

#### *Operationalisierung und Validität*

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Time to First Subsequent Therapy, TFST) bzw. Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (Time to Second Subsequent Therapy, TSST) dokumentiert die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten bzw. zweiten Folgetherapie oder bis zum Tod nach Abschluss der verblindeten Studienbehandlung. Die Zeit bis zum Beginn der Folgetherapie lässt sich unverzerrt darstellen und objektiv messen. Die TFST/TSST erfasst den Zeitpunkt, ab dem der behandelnde Arzt und die Patientin den Progress und die Krankheitssituation als klinisch so relevant einstufen, dass eine Folgetherapie, d. h. in der vorliegenden Indikation zumeist erneute Chemotherapie, eingeleitet werden muss. Die Entscheidung zur Initiierung der Folgetherapie wurde demzufolge rein aus der klinischen Notwendigkeit als Arzt-Patientinnen-Entscheidung und ohne Protokollvorgaben getroffen und spiegelt somit den Behandlungsalltag wider. Die in der Studie PAOLA-1 dokumentierten Chemotherapien entsprechen in ihrer Gesamtheit der deutschen Versorgungsrealität: Mehrheitlich erhielten die Patientinnen Platin-haltige Chemotherapien als Folgetherapien, eine Verteilung, die mit dem deutschen Versorgungsalltag laut Jahresreport der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Qualitätssicherung der Therapie des Ovarialkarzinoms (QS-OVAR) übereinstimmt [33]. Weitere häufig verwendete Arzneimittel im Rahmen der Folgetherapien waren Doxorubicin, Gemcitabin oder Taxane, also Therapien, die zur Therapie des rezidierten Ovarialkarzinoms empfohlen werden [10].

### *Patientenrelevanz*

Bei den Folgetherapien für das rezidierte Ovarialkarzinom handelt es sich bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom entsprechend der Leitlinienempfehlung um zytotoxische, chemotherapeutische Behandlungen. Die zur Behandlung eines rezidierten Ovarialkarzinoms indizierten Chemotherapien werden intravenös und unter ärztlicher Aufsicht während mehrstündiger Visiten in einer Klinik/Praxis verabreicht und sind häufig mit schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert. Die Nebenwirkungen der Chemotherapien umfassen unter anderem schwerste Hämato- und Neurotoxizitäten, Durchfall, Übelkeit und Erbrechen, orale Mukositis, Fatigue und Haarausfall [10]. Diese Aspekte der Folgetherapien erfährt die Patientin direkt und sie sind für die Betroffene von hoher Relevanz, da ihre Lebensqualität z. B. durch die stigmatisierende Entstellung aufgrund des Haarverlusts erheblich gemindert sein kann. Auch die zeitlichen Einschränkungen sowie ggf. Schmerzen durch die intravenöse Behandlung können die Lebensqualität mindern. Die Patientin muss sich außerdem damit auseinandersetzen, dass sich die Therapieoptionen mit jeder erneuten Therapieanwendung reduzieren und ihre Diagnose lebensbedrohlicher wird.

In der Versorgungspraxis werden Entscheidungen über den Beginn einer Folgetherapie von Patientin und Arzt gemeinsam getroffen [34]. Durch das zunehmende Bedürfnis der Patientinnen nach einer partizipativen Entscheidungsfindung bei der Therapie spielt insbesondere die angemessene Aufklärung der Patientinnen über die möglichen Folgetherapien durch den Arzt eine wichtige Rolle [10].

Die Zeit bis zur zweiten Folgetherapie ermöglicht die Untersuchung längerfristiger Effekte von Olaparib auf den späteren Krankheitsverlauf sowie auf den Behandlungserfolg der nachfolgenden Therapie. Die TSST ist von besonderem Interesse, da trotz der initial hohen Ansprechraten bei der Primärtherapie Rezidive in immer kürzeren Zeitabständen auftreten und sich die Abstände zwischen den konsekutiven Therapien entsprechend verkürzen [35, 36]. Die zur Rezidivtherapie des Ovarialkarzinoms häufig eingesetzten Platin-basierten Chemotherapien gehen häufig mit toxischen Effekten einher [37-39]. Die Anwendung von Kombinationstherapien resultiert in einem zusätzlichen Auftreten und/oder einer Verstärkung der Toxizitäten [40]. Auch bei guter Kontrolle durch den Arzt wirken sich die toxischen Effekte solcher Chemotherapieregime einschließlich hämatologischer Toxizitäten und Überempfindlichkeitsreaktionen auf das Alltagsleben und die Lebensqualität der Patientinnen intensiv aus [41, 42].

Zusammenfassend werden aufgrund der Patientenrelevanz einer verzögerten, nachfolgenden Therapie und damit verbundenen therapiebedingten Belastungen die Endpunkte TFST und TSST in diesem Dossier als patientenrelevant angesehen, da der Beginn der Folgetherapie mit der Verschlechterung des Gesundheitszustandes gleichzusetzen ist, und die Chemotherapie-  
verursachten Nebenwirkungen sich negativ auf die Lebensqualität der Patientinnen auswirken können.

## **Patientenberichtete Morbidität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28 und EQ-5D VAS)**

### *Operationalisierung und Validität*

Der **EORTC QLQ-C30** (European Organization for Research and Treatment of Cancer 30-item Core Quality of Life Questionnaire) ist einer der am häufigsten verwendeten Fragebögen in onkologischen Studien [43, 44] und dient sowohl der Erfassung der Morbidität als auch der Lebensqualität. Er wurde bereits zur Erhebung von Symptomatik und Lebensqualität beim Ovarialkarzinom eingesetzt [45, 46]. In der Studie PAOLA-1 wurde Version 3.0 des Fragebogens verwendet.

Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen, die die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität sowie einzelne krankheits- oder therapiebedingte Symptome erfassen. Der Fragebogen ist wie folgt gegliedert:

- Symptomskalen: Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung Diarrhö; und darüber hinaus Finanzielle Schwierigkeiten
- Skala für die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität und Funktionsskalen: Globaler Gesundheitsstatus, Physische Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion.

Die Auswertung des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfolgte durch lineare Transformation. Dabei wurden die Werte der verschiedenen Skalen in ein System von 0 bis 100 Punkten übertragen [47]. Eine Veränderung von mindestens 10 Punkten im Vergleich zum Ausgangswert wird im Sinne einer konservativen Auswertung für den Fragebogen als klinisch relevant angesehen (MID [48]) und wurde bislang in dieser Form im Rahmen von frühen Nutzenbewertungen verwendet [3, 49].

Für die Symptome kann aus niedrigeren Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden, für die Funktionsskalen und den Globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere Werte eine bessere Funktionalität bzw. einen besseren Gesundheitsstatus.

Im Rahmen der Morbidität wurden die Symptome betrachtet. Folgende Analysen wurden dargestellt:

- Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (Zunahme um  $\geq 10$  Punkte bei Symptomskalen; Abnahme um  $\geq 10$  Punkte bei Funktionsskalen und Globalem Gesundheitsstatus)
- Mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert (mittels eines MMRM)

Um der unterschiedlich langen Beobachtungszeit zwischen den Behandlungsmethoden adäquat zu begegnen, wurden Ereigniszeitanalysen, u. a. post hoc im Rahmen der Responderanalysen bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung, durchgeführt.

Die Validität der Ergebnisse hängt maßgeblich von der Rücklaufquote der Fragebögen ab. Durch die Natur der Erkrankung versterben Patientinnen, so dass die Rücklaufquote sinnvollerweise nur an den zum Erhebungszeitpunkt noch lebenden Patientinnen gemessen werden kann.

Das Modul **EORTC QLQ-OV28** (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire and Ovarian Cancer Module) dient der Erfassung der Symptomatik von Patientinnen mit Ovarialkarzinom und wird zusammen mit dem Kernfragebogen EORTC QLQ-C30 angewendet. Der EORTC QLQ-OV28 ist spezifisch für Patientinnen mit lokal begrenztem oder fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, welche eine chirurgische Behandlung mit oder ohne Chemotherapie erhalten, entwickelt worden [50].

Der EORTC QLQ-OV28 erfasst krankheitsspezifische Symptome und Themen anhand von 28 Fragen (siehe Tabelle 4-3). Der Fragebogen ist in die folgenden Skalen gegliedert [47]:

- Abdominale/gastrointestinale Symptome (6 Fragen)
- Periphere Neuropathie (2 Fragen)
- Hormonelle Symptome (2 Fragen)
- Körperbild (2 Fragen)
- Einstellung bezüglich Krankheit/Behandlung (3 Fragen)
- Nebenwirkungen einer Chemotherapie (5 Fragen)
- Einzelfragen (4 Fragen)
- Sexuelle Funktion (4 Fragen)

Tabelle 4-3: Zusammensetzung des QLQ-OV28-Fragebogens und seiner Skalen

Frage	Skala							
	Abdominale/GI-Symptome	Periphere Neuropathie	Hormonelle Symptome	Körperbild	Einstellung bezüglich Krankheit/Behandlung	Nebenwirkungen einer Chemotherapie	Einzelfragen	Sexuelle Funktion <sup>a</sup>
Hatten Sie Bauchschmerzen?	X							
Hatten Sie ein aufgeblähtes Gefühl in Ihrem Bauch/Magen?	X							
Hatten Sie das Problem, dass Sie sich durch Ihre Kleidung beengt fühlten?	X							
Haben Sie als Folge Ihrer Erkrankung oder Behandlung Veränderungen Ihrer Stuhlgewohnheiten erlebt?	X							
Wurden Sie durch abgehende Winde belastet?	X							
Hatten Sie schnell ein Völlegefühl, unmittelbar nachdem Sie zu essen begonnen hatten?	X							
Hatten Sie Verdauungsstörungen oder Sodbrennen?								X
Hatten Sie Haarausfall?								X
Nur bei Haarausfall ausfüllen: Hat Sie der Haarausfall belastet?								X
War Ihr Geschmackempfinden beim Essen oder Trinken verändert?								X
Hatten Sie kribbelnde Hände oder Füße?		X						
Hatten Sie ein Taubheitsgefühl in Ihren Fingern und Zehen?		X						
Fühlten Sie sich in Ihren Armen und Beinen schwach?							X	
Hatten Sie Muskel- und Gelenkschmerzen?							X	
Hatten Sie Hörprobleme?							X	
Mussten Sie häufig urinieren?							X	
Hatten Sie Hautprobleme (z.B. Jucken, Trockenheit)?							X	
Hatten Sie Hitzewallungen?			X					
Hatten Sie nächtliche Schweißausbrüche?			X					
Fühlten Sie sich als Folge Ihrer Krankheit oder Behandlung körperlich weniger anziehend?					X			
Waren Sie mit Ihrem Körper unzufrieden?					X			
Wie sehr hat Sie Ihre Krankheit belastet?						X		
Wie sehr hat Sie Ihre Behandlung belastet?						X		
Waren Sie wegen Ihres künftigen Gesundheitszustandes besorgt?						X		
Wie sehr waren Sie an Sex interessiert?								X
Wie sehr waren Sie sexuell aktiv?								X
Nur ausfüllen, wenn Sie sexuell aktiv waren: Wie weit hatten Sie Freude am Sex?								X
Nur ausfüllen, wenn Sie sexuell aktiv waren: Hatten Sie eine trockene Scheide während Sie sexuell aktiv waren?								X
a: Die Bewertung der Skalierungsleistung der vier Fragen zur Sexuellen Funktion liegt nicht vor. Eine Auswertung der Skala zur Sexuellen Funktion wurde dementsprechend im Studienbericht nicht präsentiert.								

Diese Einteilung beruht auf einer Skalierungsanalyse der ersten 24 Fragen. Basierend auf dieser Analyse wurden einzelne Items unter der Skala „Einzelfragen“ zusammengefasst. Die Bewertung der Skalierungsleistung der vier Fragen zur Sexuellen Funktion liegt nicht vor [47, 50]. Eine Auswertung der Skala zur Sexuellen Funktion wurde dementsprechend im Studienbericht nicht präsentiert [13].

Die Patientinnen beurteilen die Fragen anhand von vier Kategorien (1 = gar nicht bis 4 = in hohem Maße). Die Auswertung des EORTC QLQ-OV28 erfolgte – wie beim EORTC QLQ-C30 – durch lineare Transformation. Dabei wurden die Werte der verschiedenen Skalen in ein System von 0 bis 100 Punkten übertragen [47]. Aus niedrigeren Werten wird eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet [50].

Der EORTC QLQ-OV28 wurde in einer Studie auf seine Skalierung überprüft [50]. Daraufhin zeigte der Fragebogen gute Skalierungseigenschaften. Eine MID liegt nicht vor.

Der validierte krankheitsübergreifende, generische EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen (**EQ-5D**) erfasst die präferenzbasierte Lebensqualität und wird auch häufig bei onkologischen Indikationen eingesetzt [51].

Der EQ-5D wurde von der internationalen Forschergruppe EuroQoL entwickelt und ist für die deutsche Bevölkerung validiert [52]. Er besteht aus einer visuellen Analogskala (VAS) und einem Fragebogen und stellt ein weitverbreitetes und valides Instrument zur Messung der patientenberichteten Lebensqualität dar [53]. Anhand der VAS beurteilt die Patientin ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher momentaner Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand). Wenn sich der Wert der VAS bei einer Patientin um mindestens 7 bis 10 Punkte im Vergleich zum Anfangswert verändert, wird dieser Unterschied in der Onkologie wie z. B. beim Ovarialkarzinom als klinisch relevant angesehen [54].

Für den Gesundheitsstatus basierend auf der VAS werden die Zeit bis zur Verschlechterung und die mittlere Veränderung mittels eines MMRM dargestellt.

#### *Patientenrelevanz*

Die Reduktion tumorassoziierter Symptome ist generell ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen. Da Patientinnen mit primären fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen in der Regel eine geringe Symptomlast haben, spielen Nebenwirkungen der medikamentösen Behandlung, Körperbild und Krankheitsbewältigung eine wichtige Rolle. Dennoch können die Patientinnen mit Ovarialkarzinom häufig unspezifische Symptome aufweisen, wie zum Beispiel tumorbedingte Schmerzen im Becken und abdominalen Bereich, Fatigue, Völlegefühl, Blähungen, Übelkeit und Erbrechen, Zunahme des Bauchumfangs ohne Gewichtszunahme, Gewichtszunahme oder -verlust, Verstopfung oder Diarrhö, Blutungen außerhalb der Monatsregel oder nach den Wechseljahren, sowie Probleme bei der Nahrungsaufnahme auf [55-57]. Bei Ausbreitung der Erkrankung über das Zwerchfell mit pleuralen Ergüssen treten auch Dyspnoe und andere respiratorische Beschwerden auf [58]. Anhand des QLQ-C30 sowie des EORTC QLQ-OV28 werden die Symptome der Patientinnen

durch ihre eigene Beurteilung erfasst und die EQ-5D VAS gibt den patientenberichteten Gesundheitszustand wieder. Es handelt sich also um die individuelle, von der Patientin direkt wahrgenommene Symptomatik und deren Gesundheitszustand. Daher werden die Endpunkte EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen), EORTC QLQ-OV28 und EQ-5D VAS als patientenrelevant im Rahmen der patientenberichteten Morbidität angesehen.

## **Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### **EORTC QLQ-C30**

#### *Operationalisierung und Validität*

Für die Analyse der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der Fragebogen EORTC QLQ-C30 verwendet. Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 dient der Erfassung der Morbidität und auch der Lebensqualität. Der Fragebogen sowie die durchgeführten Analysen wurden bereits bei der Kategorie Morbidität beschrieben.

Für die Dokumentation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie die Funktionsskalen und der Globale Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 verwendet.

#### *Patientenrelevanz*

Die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst das körperliche und psychische Wohlbefinden der Patientinnen im Krankheitskontext und stellt eine wichtige patientenrelevante Zielgröße bei der Evaluation onkologischer Therapien dar. Im Rahmen von Nutzenbewertungsverfahren wird die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt [6, 59]. Auch die EMA gibt Empfehlungen zur Erhebung der Lebensqualität im Rahmen klinischer Studien [60].

## **Sicherheit**

### **Unerwünschte Ereignisse**

#### *Operationalisierung und Validität*

Der Endpunkt UE wurde in der Studie in dem Zeitraum ab Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung erfasst. Progressbedingte unerwünschte Ereignisse werden gemäß Studienprotokoll nicht als UE erfasst. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (Version 23.0) und dem der allgemeinen Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse (CTCAE)-Grad (Version 4.03; Version 5.0 für Laborwerte). Die Relevanz von UE wird bereits durch die Anforderungen an das Design, die Durchführung und Berichterstattung klinischer Studien gemäß International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) [61, 62] unterstrichen. Eine detaillierte Erfassung von UE ermöglicht die Erstellung des Toxizitätsprofils von Arzneimitteln und ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Die folgenden UE werden dargestellt:

- Unerwünschte Ereignisse
  - UE unabhängig vom Schweregrad (Gesamtrate sowie SOC und PT)
  - Nicht schwere UE (CTCAE-Grad 1 oder 2) (Gesamtrate)
  - Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) (Gesamtrate sowie SOC und PT)
  - SUE (Gesamtrate sowie SOC und PT)
  - UE, die zum Therapieabbruch führten (Gesamtrate sowie SOC und PT)
  - UESI unabhängig vom Schweregrad (präspezifizierte UESI<sup>9</sup>)
  - Nicht schwere UESI (CTCAE-Grad 1 oder 2) (präspezifizierte UESI<sup>9</sup>)
  - Schwere UESI (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) (präspezifizierte UESI<sup>9</sup>)
  - Schwerwiegende UESI (präspezifizierte UESI<sup>9</sup>)

#### *Patientenrelevanz*

Durch das Auftreten von UE kann es neben der Beeinträchtigung der Patientinnen durch die eigentliche Erkrankung zu weiteren physischen und psychischen Belastungen kommen, die zu einer Verschlechterung der Lebensqualität, einer Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens der Patientinnen und einer damit einhergehenden reduzierten Therapieadhärenz führen können. UE, die im Rahmen einer Therapie auftreten, haben daher einen direkten Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patientinnen und sind deshalb als unmittelbar patientenrelevant anzusehen. Häufigkeit und Schwere beobachteter UE müssen jedoch immer auch differenziert vor dem Hintergrund des durch einen Wirkstoff eindeutig erzielten klinischen und patientenrelevanten Nutzens beurteilt werden. Auch im Kontext der Nutzenbewertung von Arzneimitteln werden UE als patientenrelevant erachtet [59, 63].

#### **4.2.5.3 Meta-Analysen**

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

---

<sup>9</sup> Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Übelkeit, Erbrechen, Fatigue und Asthenie, Hypertonie, Proteinurie, GI-Perforationen, Abszess und Fisteln, Komplikationen der Wundheilung, Blutungen, arterielle Thromboembolie, venöse Thromboembolie, Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES), kongestive Herzinsuffizienz, nicht-GI-Fisteln oder Abszesse, myelodysplastisches Syndrom, akute myeloische Leukämie, sekundäre Neubildungen, Pneumonitis

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>10</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>11</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>12, 10</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

---

<sup>10</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

<sup>11</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>12</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da mit der Studie PAOLA-1 eine relevante direkt vergleichende Studie im Anwendungsgebiet vorliegt. Daher wird auf eine Beschreibung der Methodik zu Meta-Analysen verzichtet.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

##### **Sensitivitätsanalyse zu PFS**

###### ***Analysen basierend auf der Bewertung des PFS durch ein unabhängiges Reviewkomitee***

Zusätzlich zu der primären Analyse des PFS beurteilt durch den Prüfarzt wurde das PFS durch ein zentrales, verblindetes, unabhängiges Reviewkomitee nach RECIST-Kriterien beurteilt (BICR).

###### ***Analysen basierend auf der Bewertung des PFS durch RECIST (bewertet durch den Prüfarzt) oder dem CA-125-Level***

Zusätzlich zu der primären Analyse des PFS wurde die Progression per RECIST (bewertet durch den Prüfarzt) oder dem CA-125-Level festgestellt.

Die Analysen sowie die dazugehörigen Kaplan-Meier Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren

für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren untersucht. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppenmerkmalen wurden mittels Interaktionstests bewertet.

Subgruppenanalysen wurden nur bei ausreichend hoher Patienten- und Fallzahl durchgeführt. Dazu müssen gemäß des Methodenpapiers des IQWiG in jeder der Subgruppen mindestens zehn Patienten vorhanden sein und im Falle von binären Endpunkten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen innerhalb eines Subgruppenmerkmals aufgetreten sein [59].

Bei Vorliegen eines Interaktionstests mit einem p-Wert  $<0,05$  kann von einem unterschiedlichen Effekt zwischen den einzelnen Subgruppen eines Subgruppenmerkmals

ausgegangen werden. Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen wurden hinsichtlich ihrer Validität (multiples Testen, Präspezifizierung, qualitative versus quantitative Interaktion) diskutiert. Alle Subgruppenanalysen wurden als exploratorisch angesehen, d. h. es erfolgte keine Adjustierung der p-Werte für das multiple Testen. Falls keine Effektmodifikation zwischen Behandlung und dem subgruppenbildenden Faktor bestand, wird keine nach Subgruppen getrennte Analyse in Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentiert. Diese Ergebnisse wurden nur im Anhang 4-G dargestellt. Im Falle von Effektmodifikationen werden die Einzelergebnisse separat für alle Subgruppen in Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentiert und deren Relevanz diskutiert.

Die Aussagekraft von Subgruppenanalysen sollte stets differenziert betrachtet werden. Ein Ungleichgewicht zwischen den Subgruppen sowie eine hohe Anzahl an durchgeführten statistischen Tests ohne Adjustierung für multiples Testen erhöhen die Wahrscheinlichkeit für zufällig statistisch signifikante Ergebnisse (siehe hierzu auch das Methodenpapier 5.0 des IQWiG) [59]. Bei der Interpretation möglicher Effektmodifikationen muss daher neben der statistischen Signifikanz des Interaktionstests auch immer die biologische und klinische Plausibilität diskutiert und in der Bewertung der Subgruppeneffekte berücksichtigt werden.

Für die Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale (Subgruppen in Klammern) für alle Endpunkte betrachtet:

- Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung (NED [PDS] versus NED/CR [IDS] versus NED/CR [Chemo] versus PR)
- tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung (tBRCA mutiert versus nicht tBRCA mutiert)
- Alter bei Randomisierung (<65 Jahre versus  $\geq 65$  Jahre)
- Region (Europa versus Japan)
- ECOG-PS zu Baseline (0 (normale Aktivität) versus 1 (eingeschränkte Aktivität))
- FIGO-Stadium (Stadium III versus Stadium IV)
- Baseline-CA-125-Wert ( $\leq$ ULN versus  $>$ ULN)
- Histologisches Grading (high-grade versus low-grade)
- Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn (makroskopische Resterkrankung versus keine makroskopische Resterkrankung)
- Zeitpunkt der Operation (PDS versus IDS)
- Myriad tBRCA-Status (tBRCAM versus nicht tBRCAM)
- Somatischer/Keimbahn BRCA-Status (sBRCAM versus gBRCAM versus nicht BRCAM)

Die Subgruppenmerkmale tBRCA-Mutationsstatus und Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung wurden gemäß elektronischer Case Report Form (eCRF) und gemäß Randomisierung kategorisiert. Die Ergebnisse gemäß eCRF befinden sich in Anhang 4-G. Alle laut VerFO vorgeschriebenen, relevanten Subgruppen werden im Dossier dargestellt. Die Betrachtung einer Subgruppe nach Geschlecht ist in der vorliegenden Indikation nicht relevant. In internationalen, multizentrischen Studien ist aufgrund der hohen Anzahl an kleinen Zentren und Ländern die Durchführung von Subgruppenanalysen nach Ländern und Zentren nicht immer sinnvoll. Anstelle der durch die VerFO vorgeschriebenen Subgruppenmerkmale Länder und Zentren wird die Subgruppenanalyse nach Region dargestellt. Der Schweregrad der Erkrankung wird anhand der Subgruppenmerkmale FIGO-Stadium. Darüber hinaus waren in der Studie PAOLA-1 die Subgruppenmerkmale Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung die Stratifizierungsvariablen der Randomisierung.

Aufgrund der Einschränkung der Studienpopulation auf die Zielpopulation entfallen folgende ursprünglich für die Studienpopulation präspezifizierten Subgruppenmerkmale.

- Myriad HRD-Status mit cut-off 42 (HRD(42) positiv versus HRD(42) negativ)
- Myriad HRD-Status mit cut-off 33 (HRD(33) positiv versus HRD(33) negativ)
- Gesamtstatus des Tumor-Biomarkers (42) (tBRCAm oder HRRm oder HRD(42) positiv versus tBRCA oder HRRm oder HRD(42) negativ)
- Gesamtstatus des Tumor-Biomarkers (33) (tBRCAm oder HRRm oder HRD(33) positiv versus tBRCA oder HRRm oder HRD(33) negativ)
- Myriad HRD-Status, ausschließlich Myriad tBRCAm mit cut-off 42 (HRD(42) positiv versus HRD(42) negativ)
- Myriad HRD-Status, ausschließlich Myriad tBRCAm mit cut-off 33 (HRD(33) positiv versus HRD(33) negativ)
- Myriad Tumor-HRRm assoziiert, einschließlich Myriad tBRCAm (HRRm versus nicht HRRm)
- Myriad Tumor-HRRm assoziiert, ausschließlich Myriad tBRCAm (HRRm versus nicht HRRm)

Für alle präspezifizierten Subgruppenanalysen wurde die im Studienprotokoll festgelegte Kategorisierung verwendet.

Für alle Ereigniszeitanalysen basierten die p-Werte der Interaktionstests auf einem Likelihood-Ratio-Test aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und der Interaktion aus Behandlung und Subgruppenmerkmal als Kovariablen, Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Der Interaktionstest für die mittlere Veränderung der Fragebögen zu patientenberichteten Endpunkten (PRO) basierte

auf einem MMRM mit Subgruppe, Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung und Visite und Interaktion aus Behandlung und Subgruppenmerkmal als erklärende Variablen sowie dem Baseline-Wert und der Interaktion aus Baseline-Wert und Visite als Kovariablen. Um bei den MMRM-Analysen innerhalb eines Endpunktes Konsistenz zu erreichen, wurde innerhalb eines Endpunktes für alle Subgruppenanalysen dieselbe Kovarianzstruktur verwendet. Dies bedeutet, dass, falls das Modell mit unstrukturierter Kovarianzstruktur nicht konvergierte, Modelle mit Kovarianzstrukturen in der folgenden Reihenfolge getestet wurden, um Konvergenz zu erreichen: Kovarianzmatrix nach Toeplitz mit Heterogenität und autoregressive Kovarianzmatrix mit Heterogenität.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen<sup>13</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>14</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>15</sup> und Rücker (2012)<sup>16</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>17</sup>.

<sup>13</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>14</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

<sup>15</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>16</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

<sup>17</sup> Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>18, 19, 20</sup>

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Die Durchführung eines indirekten Vergleichs war nicht notwendig, da eine direkt vergleichende Studie vorliegt. Auf eine Beschreibung der Methodik indirekter Vergleiche wird daher verzichtet.

---

<sup>18</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

<sup>19</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

<sup>20</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
PAOLA-1 (D0817C00003; GINECO-OV125b)	ja	nein <sup>a</sup>	laufend	7 Jahre <sup>b</sup>	Olaparib+Bevacizumab Placebo+Bevacizumab
<p>a: Sponsor der Studie ist Arcagy Research, AstraZeneca ist finanziell beteiligt.</p> <p>b: Die Studie läuft noch. Als Studiendauer ist der voraussichtliche Zeitraum vom Einschluss der ersten Patientin bis zum letzten Studienbesuch der letzten Patientin angegeben. Für Informationen zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten siehe Tabelle 4-5.</p> <p>RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>					

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

Die Tabelle 4-4 ist auf dem Stand vom 02.10.2020.

Tabelle 4-5: Übersicht über Datenschnitte der Studie PAOLA-1

Datenschnitt	Durchführungszeitpunkt	Datum der Durchführung
DCO1: Finale Analyse für PFS/ Interimanalyse für PFS2	Nach 458 Ereignissen für PFS.	22.03.2019
Deskriptive Interimanalyse	Regulatorisch veranlasst.	30.09.2019
DCO2: Finale Analyse für PFS2/ Interimanalyse für OS	Nach 441 Ereignissen für PFS2 oder spätestens ein Jahr nach der finalen Analyse für PFS, je nachdem, was früher eintritt.  Für OS bei statistischer Signifikanz von PFS2 (Interim- oder finale Analyse des PFS2).	22.03.2020

Datenschnitt	Durchführungszeitpunkt	Datum der Durchführung
Finaler DCO: Finale Analyse für OS	Bei einer Datenreife von 60% oder drei Jahre nach PFS-Analyse, je nachdem, was früher eintritt.	Noch nicht erfolgt
DCO: Datenschnitt, OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben, PFS2: Progressionsfreies Überleben 2		

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

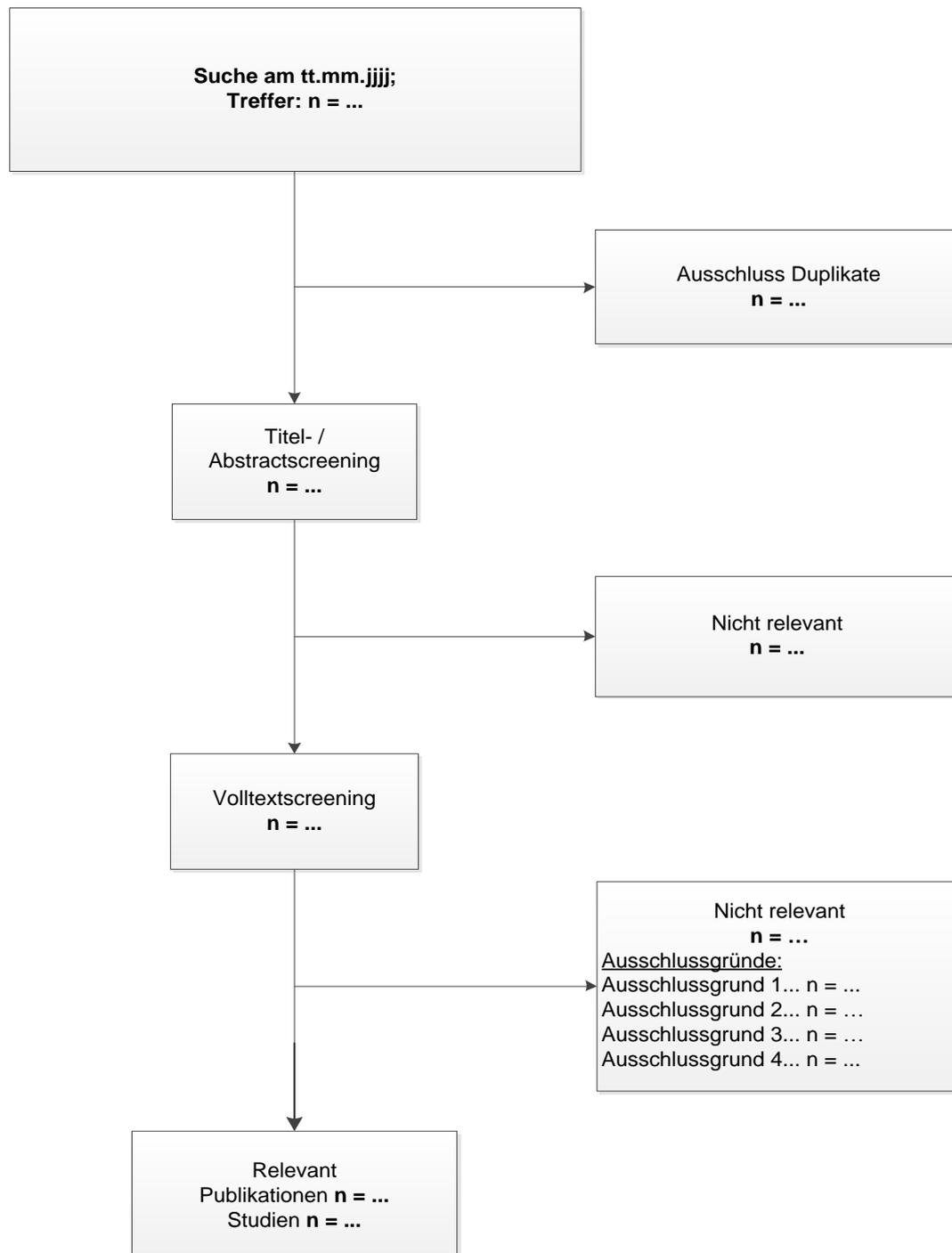


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Beispiel)

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche vom 25.09.2020 nach randomisierten kontrollierten Studien zu Olaparib ergab insgesamt 237 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=33) wurden die verbleibenden 204 Treffer von zwei Personen unabhängig voneinander entsprechend der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Auf

Basis des Titels und, soweit vorhanden, des Abstracts wurden 203 Publikationen als nicht relevant eingestuft und von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen (Abbildung 2). Eine verbleibende Publikation wurde im Volltext gesichtet. Dies führte zum Einschluss der Publikation (Abbildung 2).

Somit ergab die bibliografische Literaturrecherche eine relevante Publikation zu einer randomisierten kontrollierten Studie (PAOLA-1) [64]. Für das Dossier werden die Daten des vorliegenden Studienberichtes verwendet.

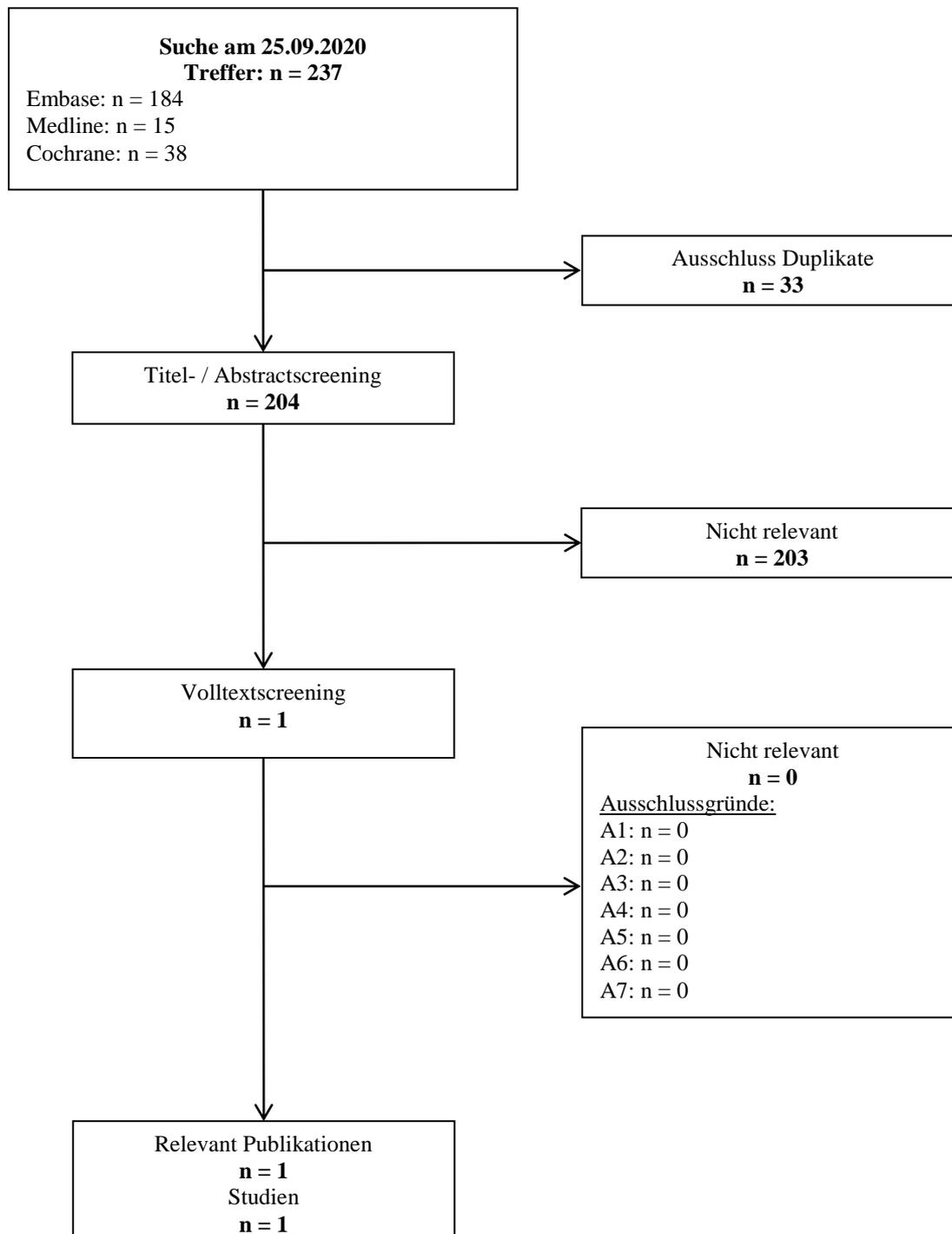


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche

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

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

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

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdaten- bank und Angabe der Zitate <sup>a)</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
PAOLA-1 (D0817C00003; GINECO-OV125b)	<b>ClinicalTrials.gov</b> [NCT02477644] [65]  <b>EU-CTR</b> [2014-004027-52] [66]  <b>WHO-ICTRP</b> [DRKS00009557] [67] [EUCTR2014-004027-52-AT] [68] [EUCTR2014-004027-52-DE] [69] [JPRN-UMIN000019560] [70] [NCT02477644] [71]	ja	ja	laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: European Union Clinical Trials Register, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, WHO-ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform der Weltgesundheitsorganisation</p>				

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

Die Tabelle ist auf dem Stand vom 25.09.2020 (ClinicalTrials.gov), 02.10.2020 (EU-CTR) und vom 30.09.2020 (WHO-ICTRP).

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

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

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

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

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

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Tabelle ist auf dem Stand vom 01.10.2020.

**4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.*

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

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
PAOLA-1 (D0817C00003; GINECO-OV125b)	ja	nein <sup>e</sup>	ja	ja	<b>ClinicalTrials.gov</b> [NCT02477644] [65]  <b>EU-CTR</b> [2014-004027-52] [66]  <b>WHO-ICTRP</b> [DRKS00009557] [67] [EUCTR2014-004027-52-AT] [68] [EUCTR2014-004027-52-DE] [69] [JPRN-UMIN000019560] [70] [NCT02477644] [71]	ja [64]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Sponsor der Studie ist Arcagy Research, AstraZeneca ist finanziell beteiligt.</p> <p>EU-CTR: European Union Clinical Trials Register, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, WHO-ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform der Weltgesundheitsorganisation</p>						

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

#### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PAOLA-1	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 2:1 (Olaparib+Bevacizumab: Placebo+Bevacizumab)	Erwachsene Patientinnen mit einem neu diagnostizierten, fortgeschrittenen (FIGO-Stadien IIIB-IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	<u>Olaparib+</u> <u>Bevacizumab</u> : 537 Patientinnen  <u>Placebo+</u> <u>Bevacizumab</u> : 269 Patientinnen	<u>Behandlung</u> : Randomisierung innerhalb von mindestens 3 Wochen und höchstens 9 Wochen nach der letzten Chemotherapie Nach Randomisierung wöchentliche Visite (Tag 8, 15 und 22), danach alle 3 Wochen (±3 Tage) während der ersten 6 Monate (falls keine Progression vorliegt und unter der Studienbehandlung) danach alle 6 Wochen (±7 Tage) bis zu 2 Jahren. Behandlung mit Olaparib bzw. Placebo bis zu 2 Jahren oder bis zur objektiv gemessenen, radiologischen Krankheitsprogression per RECIST. Wenn nach zwei Jahren kein Anzeichen einer Krankheit besteht, sollte die Studienbehandlung beendet werden.	<u>Ort</u> : 137 Zentren in 11 Ländern: Österreich (6), Belgien (3), Dänemark (1), Finnland (2), Frankreich und Monaco (44), Deutschland (51), Italien (9), Japan (7), Spanien (13) und Schweden (1)  <u>Zeitraum</u> : Erste Patientin eingeschlossen: 10.07.2015; laufende Studie	<u>Primärer Endpunkt</u> : PFS <u>Weitere patientenrelevante Endpunkte</u> : OS; PFS2; TFST; TSST; patientenberichtete Endpunkte (EORTC QLQ-C30; -OV28; EQ-5D-5L) und UE

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Patientinnen, die nach Überzeugung des Studienarztes und Rücksprache mit dem Sponsor weiteren Nutzen aus einer fortgeführten Behandlung ziehen, können über den Zeitraum von zwei Jahren hinaus weiterbehandelt werden.		
				<u>1. Datenschnitt:</u> 22.03.2019 (geplante finale PFS-Analyse)  <u>Regulatorischer Datenschnitt:</u> 30.09.2019 (deskriptive Interimanalyse)  <u>2. Datenschnitt:</u> 22.03.2020 (geplante finale PFS2-Analyse, Interimanalyse für OS)		
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, EQ-5D: EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, EQ-5D-5L: Fünfstufige Skala des EQ-5D, FIGO: Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde, OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben, PFS2: Progressionsfreies Überleben 2, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire and Ovarian Cancer Module, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie, UE: Unerwünschtes Ereignis						

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

Studie	Olaparib+Bevacizumab	Placebo+Bevacizumab	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
PAOLA-1	<p><b>Olaparib</b> 600 mg Olaparib (300 mg zweimal täglich als Filmtabletten) zur oralen Einnahme</p> <p><b>Bevacizumab</b> 15 mg/kg Bevacizumab intravenös alle drei Wochen für maximal 15 Monate/22 Zyklen<sup>a</sup></p>	<p><b>Placebo</b> Entsprechend Olaparib (Filmtabletten zweimal täglich) zur oralen Einnahme</p> <p><b>Bevacizumab</b> 15 mg/kg Bevacizumab intravenös alle drei Wochen für maximal 15 Monate/22 Zyklen<sup>a</sup></p>	<p><b>Vorbehandlung</b> Patientinnen haben vor Randomisierung mindestens 6 und höchstens 9 Zyklen einer Platin- Taxan-basierten Chemotherapie erhalten.</p> <p>Falls die Platin-Taxan-basierte Behandlung aufgrund von Toxizität gegenüber der Platin-Therapie abgebrochen wurde, müssen die Patientinnen mindestens 4 Zyklen der Platin-basierten Behandlung erhalten haben.</p> <p>Patientinnen haben vor Randomisierung mindestens 3 Zyklen Bevacizumab zusammen mit den letzten 3 Zyklen der Platin- basierten Chemotherapie erhalten, bei Patientinnen mit IDS sollen gemäß Protokoll Version 3 mindestens 2 Zyklen Bevacizumab in Kombination mit den letzten 3 Zyklen der Platin-basierten Chemotherapie erfolgt sein.</p> <p>Patientinnen hatten eine nicht nachweisbare Erkrankung oder zeigten ein komplettes oder partielles Ansprechen auf die Erstlinientherapie.</p> <p>Randomisierung innerhalb von 3-9 Wochen nach der letzten Dosis der Chemotherapie.</p> <p><b>Dauer der Bevacizumab-Gabe:</b> Die Gabe von Bevacizumab erfolgt inklusive der Gaben während der Vortherapie für maximal 15 Monate/22 Zyklen</p>
<p>a: inkl. der Gaben während der Vorbehandlung IDS: Intervalloperation, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>			

Die Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebietes sind erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen haben und deren Tumor mit einem positiven

HRD-Status assoziiert ist. Für das vorliegende Dossier wird die Teilpopulation der Patientinnen mit positivem HRD-Status aus der Studie PAOLA-1 berücksichtigt (definiert als positiver Myriad HRD-Status mit cut-off 42). Diese Teilpopulation umfasst insgesamt 387 Patientinnen, von denen 255 in den Olaparib+Bevacizumab-Arm und 132 in den Placebo+Bevacizumab-Arm randomisiert wurden.

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

Studie PAOLA-1 Zielpopulation <sup>a</sup>	Olaparib+Bevacizumab (N=255)	Placebo+Bevacizumab (N=132)
<b>Demografie</b>		
<b>Alter (in Jahren):</b>		
MW (STD)	58,5 (9,2)	57,3 (9,6)
Median	58,0	58,0
<b>Altersgruppen: n (%)</b>		
<50 Jahre	44 (17,3)	29 (22,0)
≥50 bis <65 Jahre	141 (55,3)	69 (52,3)
≥65 Jahre	70 (27,5)	34 (25,8)
<b>Region: n (%)</b>		
Europa	245 (96,1)	126 (95,5)
Japan	10 (3,9)	6 (4,5)
<b>Krankheitscharakteristika</b>		
<b>ECOG-PS: n (%)</b>		
0: Normale Aktivität	190 (74,5)	100 (75,8)
1: Eingeschränkte Aktivität	61 (23,9)	31 (23,5)
Fehlend	4 (1,6)	1 (0,8)
<b>Primäre Tumorlokalisation: n (%)</b>		
Ovar	217 (85,1)	118 (89,4)
Eileiter	24 (9,4)	5 (3,8)
Peritoneum	14 (5,5)	9 (6,8)
<b>Histologisches Grading: n (%)</b>		
High-grade	255 (100)	132 (100)
Low-grade	0	0
<b>FIGO-Stadien: n (%)</b>		
Stadium IIIB	25 (9,8)	9 (6,8)
Stadium IIIC	157 (61,6)	81 (61,4)
Stadium IV	73 (28,6)	41 (31,8)

<b>Studie PAOLA-1 Zielpopulation<sup>a</sup></b>	<b>Olaparib+Bevacizumab (N=255)</b>	<b>Placebo+Bevacizumab (N=132)</b>
<b>Histologischer Typ: n (%)</b>		
Serös	242 (94,9)	124 (93,9)
Endometrioid	9 (3,5)	4 (3,0)
Klarzellig	1 (0,4)	0
Undifferenziert	1 (0,4)	3 (2,3)
Andere	2 (0,8)	1 (0,8)
<b>Durchführung und Art der vorherigen zytoreduktiven Operation und Ergebnis</b>		
<b>Vorherige Operation: n (%)</b>	245 (96,1)	124 (93,9)
Makroskopischer Tumorrest	79 (31,0)	43 (32,6)
Ohne makroskopischen Tumorrest	166 (65,1)	81 (61,4)
<b>Vorherige Primäroperation (PDS): n (%)</b>	145 (56,9)	79 (59,8)
Makroskopischer Tumorrest	55 (21,6)	30 (22,7)
Ohne makroskopischen Tumorrest	90 (35,3)	49 (37,1)
<b>Vorherige Intervalloperation (IDS): n (%)</b>	100 (39,2)	45 (34,1)
Makroskopischer Tumorrest	24 (9,4)	13 (9,8)
Ohne makroskopischen Tumorrest	76 (29,8)	32 (24,2)
<b>Patientinnen ohne Operation: n (%)</b>	10 (3,9)	8 (6,1)
<b>Tumor-BRCA (tBRCA)-Mutationsstatus vor Randomisierung: n (%)<sup>b</sup></b>		
tBRCA mutiert	150 (58,8)	65 (49,2)
nicht tBRCA mutiert	105 (41,2)	67 (50,8)
<b>Myriad tBRCA-Status: n (%)</b>		
tBRCA mutiert	158 (62,0)	77 (58,3)
nicht tBRCA mutiert	97 (38,0)	55 (41,7)
<b>Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung: n (%)<sup>b</sup></b>		
NED [PDS]	92 (36,1)	48 (36,4)
NED/CR [IDS]	74 (29,0)	38 (28,8)
NED/CR [Chemo]	40 (15,7)	20 (15,2)
PR	49 (19,2)	26 (19,7)

Studie PAOLA-1 Zielpopulation <sup>a</sup>	Olaparib+Bevacizumab (N=255)	Placebo+Bevacizumab (N=132)
<b>Anzahl der Zyklen der Erstlinienbehandlung: n (%)</b>		
<b>Platin/Taxan</b>		
<4	0	1 (0,8)
4	0	0
5	5 (2,0)	4 (3,0)
6	177 (69,4)	92 (69,7)
7	28 (11,0)	15 (11,4)
8	31 (12,2)	12 (9,1)
9	14 (5,5)	7 (5,3)
>9	0	1 (0,8)
Kein Platin/Taxan	0	0
<b>Platin</b>		
<4	0	0
4	0	0
5	2 (0,8)	0
6	175 (68,6)	92 (69,7)
7	29 (11,4)	17 (12,9)
8	31 (12,2)	13 (9,8)
9	18 (7,1)	9 (6,8)
>9	0	1 (0,8)
Kein Platin	0	0
<b>Bevacizumab</b>		
1	0	0
2	9 (3,5)	4 (3,0)
3	35 (13,7)	17 (12,9)
4	47 (18,4)	23 (17,4)
5	56 (22,0)	20 (15,2)
>5	108 (42,4)	68 (51,5)
Kein Bevacizumab	0	0

Studie PAOLA-1 Zielpopulation <sup>a</sup>	Olaparib+Bevacizumab (N=255)	Placebo+Bevacizumab (N=132)
<p>Datenstand: 22.03.2020</p> <p>Stetige Variablen werden anhand des Mittelwertes und der Standardabweichung beschrieben. Für kategoriale Merkmale werden die beobachteten absoluten Häufigkeiten sowie die relativen Anteile berichtet.</p> <p>a: Patientinnen mit positivem HRD-Status</p> <p>b: Die Charakteristika tBRCA-Mutationsstatus und Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung sind Stratifizierungsvariablen und wurden gemäß eCRF und gemäß Randomisierung kategorisiert. Die Charakteristika gemäß Randomisierung wurden in der Tabelle dargestellt, die Charakteristika gemäß eCRF befinden sich in Anhang 4-G.</p> <p>Quelle: [1]</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, CR: Vollständiges Ansprechen, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, eCRF: Elektronische Case Report Form, FIGO: Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtshilfe, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, IDS: Intervalloperation, MW: Mittelwert, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis, NED: Kein nachweisbarer Tumor, PDS: Primäroperation, PR: Partielles Ansprechen, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, STD: Standardabweichung, tBRCA: Tumor-BRCA</p>		

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

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

### **Studiendesign**

Die Studie PAOLA-1 ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen mit einem neu diagnostizierten, fortgeschrittenen (FIGO-Stadien IIIB - IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom und/oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) hatten.

Gemäß Studienprotokoll wurden nur Patientinnen in die Studie PAOLA-1 eingeschlossen, deren Erkrankung als Stadium IIIB bis IV nach FIGO-Klassifikation diagnostiziert worden war. Hierbei ist zu beachten, dass dabei die 1988 beschlossenen FIGO-Staging-Kriterien [72] für die Beurteilung herangezogen wurden. Nach den 2014 veröffentlichten überarbeiteten FIGO-Kriterien werden aber bestimmte Patientinnen, die nach der Klassifikation von 1988 in jedem Fall als „IIIC“ eingestuft wurden, mittlerweile dem Stadium IIIA zugeordnet – je nach der genau vorliegenden Art der lokalen Ausbreitung des Tumors [73]. Das Einschlusskriterium

„FIGO IIIB bis IV“ nach der Klassifikation von 1988 lässt sich mit der seit 2014 gültigen Klassifizierung somit als „FIGO III bis IV“ abbilden. Folglich entsprechen die Einschlusskriterien der Studie PAOLA-1 dem Wortlaut der Fachinformation.

Vor Randomisierung in die Studie sollten die Patientinnen mindestens sechs und höchstens neun Behandlungszyklen einer Platin-Taxan-basierten Chemotherapie erhalten haben. Falls die Platin-Taxan-basierte Behandlung aufgrund von Toxizität gegenüber der Platin-Therapie abgebrochen wurde, mussten die Patientinnen mindestens vier Zyklen der Platin-basierten Therapie erhalten haben. Zusammen mit den letzten drei Zyklen der Platin-basierten Chemotherapie mussten Patientinnen vor Randomisierung mindestens drei Zyklen Bevacizumab erhalten haben, bei Patientinnen mit einer Intervalloperation (IDS) sollen mindestens zwei Zyklen Bevacizumab in Kombination mit den letzten drei Zyklen der Platin-basierten Chemotherapie erfolgt sein. Die Patientinnen durften während der Chemotherapie und vor der Randomisierung keine klinischen Anzeichen einer Progression zeigen. Nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie musste eine nicht nachweisbare Erkrankung (NED), ein klinisch vollständiges Ansprechen (CR) oder ein partielles Ansprechen (PR) vorliegen. Die Randomisierung musste innerhalb von drei bis neun Wochen nach der letzten Gabe der Chemotherapie erfolgen. Bei Erfüllen der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Patientinnen mittels Voice Response System/Interactive Web Response System (IVRS/IWRS) in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert. Die für die Randomisierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren:

- Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung <sup>21</sup>
  - NED [PDS]: Keine nachweisbare Erkrankung nach makroskopischer Komplettresektion durch PDS
  - NED/CR [IDS]: Keine nachweisbare Erkrankung/vollständiges Ansprechen nach makroskopischer Komplettresektion durch IDS
  - NED/CR [Chemo]: Keine nachweisbare Erkrankung/vollständiges Ansprechen nach unvollständiger Resektion (nach entweder PDS oder IDS) oder keine Operation
  - PR: Partielles Ansprechen

---

<sup>21</sup> Patientinnen mit einer Erkrankung, die nach makroskopischer Komplettresektion nicht mehr nachweisbar war, wurden nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie als NED in der Bildgebung eingestuft, wenn zwischendurch kein Progress stattgefunden hatte.

Patientinnen, bei denen eine messbare oder beurteilbare Erkrankung nach Primäroperation oder zu Beginn neoadjuvanter Chemotherapie vorlag, jedoch keine durch Bildgebung detektierbare Erkrankung nach Abschluss der Chemotherapie hatten, wurden als Patientinnen mit einem vollständigen Ansprechen betrachtet.

- tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung
  - tBRCA mutiert
  - nicht tBRCA mutiert (Wildtyp/Status-Variante unklarer Signifikanz/unbekannt)

An jedem Behandlungstag nahmen die Patientinnen oral zweimal täglich (morgens und abends) jeweils zwei Olaparib-Filmtabletten (2x 150mg, Tagesgesamtdosis 600 mg) oder zwei Placebo-Filmtabletten ein. Bevacizumab wurde alle drei Wochen mit einer Dosierung von 15 mg/kg für insgesamt 15 Monate/22 Zyklen gegeben (inklusive der Gabe zusammen mit der vorangegangenen Chemotherapie). Patientinnen und Prüfarzte waren gegenüber der Studienmedikation verblindet. Die Verblindung der Therapie war durch das einheitliche Einnahmeschema in beiden Therapiearmen und durch eine identische Verpackung sowie identisches Aussehen der Olaparib- und Placebo-Filmtabletten gewährleistet.

Die Studientherapie sollte bis zu zwei Jahre oder bis zur objektiv gemessenen, radiologischen Krankheitsprogression per RECIST fortgeführt werden. Patientinnen, die nach Überzeugung des Studienarztes und Rücksprache mit dem Sponsor von der fortgeführten Behandlung profitierten, konnten über den Zeitraum von zwei Jahren hinaus weiterbehandelt werden.

Während der ersten drei Wochen erfolgten die Studienvisiten wöchentlich (zu Tag 1, 8, 15 und 22) und danach alle drei Wochen ( $\pm 3$  Tage) während der ersten sechs Monate (falls keine Progression vorlag und die Patientin weiterhin die Studienbehandlung erhielt) danach alle sechs Wochen ( $\pm 7$  Tage) bis zu zwei Jahren. Wenn eine Patientin die Studientherapie abbrach oder einen Progress hatte, erfolgte die Studienvisite alle zwölf Wochen für bis zu drei Jahre danach alle sechs Monate für bis zu fünf Jahre und dann jährlich bis zum Ende der Studie. Nach Abbruch der Studienbehandlung lag die weitere Behandlung der Patientin in der Entscheidung des Prüfarztes. Alle weiteren systemischen Anti-Krebsbehandlungen wurden bis zum Tod, bis zu Lost to Follow-up oder bis zum Zurückziehen der Einverständniserklärung der Patientin erfasst. Zusätzlich zu den regulären Visiten erfolgte zum Zeitpunkt des Abbruchs der Studienbehandlung und 30 Tage nach Abbruch der Studienbehandlung eine Visite.

Die Studie wurde weltweit in 11 Ländern und 137 Studienzentren durchgeführt. Die erste Patientin wurde am 10.07.2015 in die Studie eingeschlossen. Es handelt sich um eine noch laufende Studie.

Alle Wirksamkeitsendpunkte einschließlich Gesamtüberleben wurden zum Zeitpunkt der finalen Analyse für PFS2 bzw. der Interimanalyse für Gesamtüberleben, d. h. zum Datenschnitt vom 22.03.2020 analysiert und werden im vorliegenden Dossier präsentiert.

### **Zielpopulationen**

Insgesamt 806 Patientinnen wurden in einem Verhältnis von 2:1 der Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab (537 Patientinnen) und Placebo+Bevacizumab (269 Patientinnen) zugeteilt. Die für die Randomisierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor

Randomisierung. Für das vorliegende Dossier wird die Teilpopulation der Patientinnen mit positivem HRD-Status aus der Studie PAOLA-1 berücksichtigt. Diese Teilpopulation umfasst insgesamt 387 Patientinnen, von denen 255 in den Olaparib+Bevacizumab-Arm und 132 in den Placebo+Bevacizumab-Arm randomisiert wurden.

Eine Patientin im Placebo+Bevacizumab-Arm erhielt keine Studientherapie. Alle dem Olaparib+Bevacizumab-Arm zugeteilten Patientinnen erhielten die Studientherapie.

Die demografischen Merkmale und andere Charakteristika waren zwischen den Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab- und Placebo+Bevacizumab-Arm insgesamt ausgewogen. Die Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm waren im Mittel 58,3 Jahre alt und damit etwa gleichaltrig mit den Patientinnen der Kontrolle (57,3 Jahre). Die meisten Patientinnen waren aus Europa (Olaparib+Bevacizumab: 96,1%; Placebo+Bevacizumab: 95,5%)

Die Patientinnen wiesen überwiegend einen Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 auf (Olaparib+Bevacizumab: 74,5%; Placebo+Bevacizumab: 75,8%). Alle weiteren Patientinnen wiesen einen ECOG-PS von 1 auf, bis auf fünf Patientinnen, bei denen der ECOG-PS unbekannt war.

Bei den meisten Patientinnen war der Tumor primär im Ovar lokalisiert (Olaparib+Bevacizumab: 85,1%; Placebo+Bevacizumab: 89,4%) und wurde histologisch als high-grade eingestuft. Die meisten Patientinnen in beiden Behandlungsgruppen wiesen das FIGO-Stadium IIIC oder IV (Stadium IIIC: Olaparib+Bevacizumab: 61,6%; Placebo+Bevacizumab: 61,4% und Stadium IV: Olaparib+Bevacizumab: 28,6%; Placebo+Bevacizumab: 31,8%) auf. In Hinblick auf die Histologie war die Mehrheit der Tumore serös (Olaparib+Bevacizumab: 94,9%; Placebo+Bevacizumab: 93,9%).

In beiden Behandlungsarmen hatten ca. 36% der Patientinnen NED [PDS], ca. 29% der Patientinnen NED/CR [IDS], ca. 15% der Patientinnen NED/CR [Chemo] und ca. 19% der Patientinnen PR. Ebenso war der tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung gut balanciert (tBRCA mutiert: Olaparib+Bevacizumab: 58,8%; Placebo+Bevacizumab: 49,2%).

Nach Randomisierung wurden Tumorproben von allen Patientinnen mittels Myriad mxChoice<sup>®</sup> HRD Plus getestet und bei der Mehrheit der Patientinnen in beiden Behandlungsarmen eine tBRCA-Mutation nachgewiesen (Olaparib+Bevacizumab: 62,0%; Placebo+Bevacizumab: 58,3%).

Bei allen Patientinnen war eine vorherige Platin-basierte Chemotherapie mit Bevacizumab als Erstlinienbehandlung durchgeführt worden. Vor Randomisierung erhielten die Patientinnen zwischen vier und neun Zyklen einer Platin/Taxan-haltigen Chemotherapie. Der Großteil der Patientinnen erhielt sechs Zyklen (Olaparib+Bevacizumab: 69,4%; Placebo+Bevacizumab: 69,7%). Alle Patientinnen erhielten vor Randomisierung mindestens zwei Zyklen Bevacizumab.

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten 52,9% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und 28,2% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm die protokollkonforme

Therapiedauer von zwei Jahren abgeschlossen. Die häufigsten Gründe für einen vorzeitigen Behandlungsabbruch zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren Progression (nach RECIST-Kriterien: Olaparib+Bevacizumab: 21,6% und Placebo+Bevacizumab: 55,7%; aus anderen Gründen: Olaparib+Bevacizumab: 1,2% und Placebo+Bevacizumab: 4,6%), unerwünschte Ereignisse (Olaparib+Bevacizumab: 18,8% und Placebo+Bevacizumab: 5,3%), andere Gründe (Olaparib+Bevacizumab: 3,5% und Placebo+Bevacizumab: 2,3%). Zum Datenschnitt vom 22.03.2020 erhielt keine der Patientinnen mehr die Studienmedikation.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts erhielten 8,2% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm einen PARP-Inhibitor als Folgetherapie (6,3% bereits als erste Folgetherapie). Im Placebo+Bevacizumab-Arm erhielten insgesamt 40,2% der Patientinnen einen PARP-Inhibitor als Folgetherapie, 30,3% als erste Folgetherapie [1].

### Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Tabelle 4-13: Behandlungs- und Beobachtungsdauer Studie PAOLA-1 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patientinnen mit positivem HRD-Status)

Studie PAOLA-1 Zielpopulation	Olaparib+Bevacizumab (N=255)	Placebo+Bevacizumab (N=132)
<b>Behandlungsdauer (Monate)<sup>a</sup></b>		
Behandelte Patientinnen	255	131
Median	23,8	16,8
Min; Max	0; 36	0; 25
<b>Beobachtungsdauer für Gesamtüberleben (Monate)</b>		
Randomisierte Patientinnen	255	132
Median	36,60	36,07
Min; Max	1,4; 55,5	0,3; 53,7
<b>Beobachtungsdauer für progressionsfreies Überleben (Monate)</b>		
Randomisierte Patientinnen	255	132
Median	30,92	16,80
Min; Max	0,0; 52,5	0,0; 51,0
<b>Beobachtungsdauer für progressionsfreies Überleben 2 (Monate)</b>		
Randomisierte Patientinnen	255	132
Median	33,18	32,03
Min; Max	0,0; 52,5	0,0; 53,7
<b>Beobachtungsdauer für Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Monate)</b>		
Randomisierte Patientinnen	255	132
Median	32,62	18,50
Min; Max	1,4; 55,4	0,3; 50,9

<b>Studie PAOLA-1 Zielpopulation</b>	<b>Olaparib+Bevacizumab (N=255)</b>	<b>Placebo+Bevacizumab (N=132)</b>
<b>Beobachtungsdauer für Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (Monate)</b>		
Randomisierte Patientinnen	255	132
Median	35,71	31,31
Min; Max	1,4; 55,4	0,3; 53,7
<b>Beobachtungsdauer für EORTC QLQ-C30 (Monate)</b>		
Patientinnen mit mindestens einer Erhebung	255	132
Median	24,18	24,05
Min; Max	0,0; 52,5	0,0; 41,2
<b>Beobachtungsdauer für EORTC QLQ-OV28 (Monate)</b>		
Patientinnen mit mindestens einer Erhebung	255	132
Median	24,18	24,05
Min; Max	0,0; 52,5	0,0; 41,2
<b>Beobachtungsdauer für EQ-5D (Monate)</b>		
Patientinnen mit mindestens einer Erhebung	255	132
Median	24,18	24,05
Min; Max	0,0; 52,5	0,0; 41,2
<b>Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse (Monate)</b>		
Behandelte Patientinnen	255	131
Median	24,80	17,77
Min; Max	1,2; 36,8	1,1; 26,3
<b>Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (Monate)</b>		
Behandelte Patientinnen	255	131
Median	38,51	36,76
Min; Max	8,9; 55,6	5,3; 53,8

<b>Studie PAOLA-1 Zielpopulation</b>	<b>Olaparib+Bevacizumab (N=255)</b>	<b>Placebo+Bevacizumab (N=132)</b>
Datenstand: 22.03.2020 Analyse-Set: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status). Analyse-Set: Safety-Analysis-Set (Patientinnen mit positivem HRD-Status) a: Alle Angaben beziehen sich auf die gesamte Behandlungsdauer: Monate = (Tag letzte Dosis - Tag erste Dosis +1) / 30,4375 Quelle: [1] EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EQ-5D: EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FAS: Full-Analysis-Set, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, ITT: Intention to Treat, Max: Maximum, Min: Minimum, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire and Ovarian Cancer Module, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

Im Olaparib+Bevacizumab-Arm betrug die mediane Behandlungsdauer 23,8 Monate, im Placebo+Bevacizumab-Arm war die mediane Behandlungsdauer mit 16,8 Monaten deutlich kürzer.

Die Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben betrug unter Olaparib+Bevacizumab 36,60 Monate, unter Placebo+Bevacizumab betrug sie 36,07 Monate.

Für das PFS und die TFST zeigte sich im Olaparib+Bevacizumab-Arm eine längere Beobachtungsdauer als im Placebo+Bevacizumab-Arm. Für das PFS und TFST betrug der Unterschied der medianen Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen 14,12 Monate.

Der Unterschied in den medianen Beobachtungsdauern war für die Endpunkte PFS2 und TSST deutlich geringer als für die zuvor genannten Endpunkte. Für das PFS2 betrug der Unterschied der medianen Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen 1,15 Monate, für die TSST waren es 4,40 Monate.

Für die Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28 und EQ-5D VAS betrug die mediane Beobachtungsdauer im Olaparib+Bevacizumab-Arm 24,18 Monaten, im Placebo+Bevacizumab-Arm waren es 24,05 Monate.

Die mediane Beobachtungsdauer für die unerwünschten Ereignisse betrug 24,80 Monate im Olaparib+Bevacizumab-Arm und 17,77 Monate im Placebo+Bevacizumab-Arm. Damit beträgt der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ca. 7 Monate.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Studie PAOLA-1 wird in 137 überwiegend europäischen Zentren durchgeführt. Mit 51 Zentren ist Deutschland bedeutend in der Studie repräsentiert und mit 251 Patientinnen stammen über 30% der gesamten Studienpopulation aus Deutschland [13]. Aufgrund der hohen Beteiligung von deutschen Zentren an der Studie ist davon auszugehen, dass dadurch der deutsche Behandlungsstandard in der Studie erfüllt wird. Zusätzlich ist innerhalb der

europäischen Zentren von einer äquivalenten Versorgung der Patientinnen auszugehen, da die deutsche und europäische Leitlinien für die Therapie des Ovarialkarzinoms weitestgehend konform sind [10, 58]. Auch in den meisten außereuropäischen Zentren kann angenommen werden, dass der Behandlungsstandard der medizinischen Versorgung in Europa entspricht.

Die Patientencharakteristika der Zielpopulation aus der Studie PAOLA-1 wurden in den folgenden Abschnitten mit der Auswertung des Qualitätssicherungsprogramms der AGO Organkommission Ovar (QS-OVAR) verglichen. Ziel dieses seit 2004 durchgeführten Programms ist die Erfassung und Analyse der in Deutschland angewandten Therapien des Ovarialkarzinoms. Es gibt daher einen umfangreichen und repräsentativen Einblick in den deutschen Versorgungsalltag [33].

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom [2]. In der Studie PAOLA-1 ist dies entsprechend abgebildet und es sind alle drei Tumorentitäten in der Studie repräsentiert: 86,6% Ovarialkarzinome; 7,5% Eileiterkarzinome; 5,9% Peritonealkarzinome (Tabelle 4-12). Diese Verteilung der Tumorentitäten spiegelt den Versorgungskontext wider, da in der Praxis der größte Teil der Patientinnen an einem Ovarialkarzinom erkrankt, und die Inzidenz für Eileiter- und Peritonealkarzinome eher gering ist [74] (siehe auch Modul 3A, Abschnitt 3.2.3 des vorliegenden Dossiers).

Bei allen Patientinnen lag ein high-grade epitheliales Ovarialkarzinom vor, womit die Patientenpopulation der Studie dem vorliegenden Anwendungsgebiet entspricht.

Zu den epithelialen Ovarialkarzinomen werden die serösen, endometrioiden und klarzelligen Karzinome gezählt, wobei seröse Karzinome den häufigsten histologischen Typ darstellen [56, 58, 75]. Auch bei den Patientinnen der QS-OVAR traten high-grade seröse Karzinome am häufigsten auf [33]. Diese Verteilung in der Versorgungsrealität spiegelt sich auch in der Studie PAOLA-1 wider, in der ein Großteil der Patientinnen (94,6%) ein high-grade seröses Karzinom aufwies. In der Studie waren einige wenige Patientinnen mit klarzelligem Karzinom eingeschlossen. Für Patientinnen im fortgeschrittenen Stadium der klarzelligen Tumore ist die Prognose generell schlechter als die der serösen Tumoren, da klarzellige Tumore zur Resistenzbildung gegen die Standardchemotherapeutika tendieren [58]. Folglich sprechen diese Patientinnen schlechter auf eine Erstlinien-Chemotherapie an, wodurch sich der geringe Anteil dieses histologischen Typs in der vorliegenden Studie erklären lässt.

Die Altersverteilung in der Studie PAOLA-1 deckt sich mit den Angaben aus der QS-OVAR, in der der Großteil der Patientinnen älter als  $\geq 50$  Jahre war [33]. Patientinnen mit BRCA1/2-Mutation sind bei Erstdiagnose jedoch deutlich jünger als Patientinnen in der Gesamtpopulation [76], daher ist anzunehmen, dass das durchschnittliche Alter in der Zielpopulation ebenfalls niedriger ausfällt.

Hinsichtlich des ECOG-PS sind die Patientinnen der Studie mit der Versorgungsrealität, abgebildet durch die QS-OVAR, vergleichbar. In der QS-OVAR wies die Mehrheit der Patientinnen im fortgeschrittenem Stadium einen ECOG-PS 0 oder 1 auf [33].

Bezüglich der Vorbehandlung entsprechen die Patientinnen der Zielpopulation in der Studie PAOLA-1 dem deutschen Versorgungskontext: Bei nahezu allen Patientinnen war eine Operation durchgeführt worden (95,3%). Bei 57,9% der Patientinnen wurde diese als Primäroperation durchgeführt und bei 37,5% der Patientinnen als Intervalloperation. Bei 4,7% wurde keine Operation durchgeführt. Im deutschen Versorgungskontext ist, entsprechend der QS-OVAR Auswertung, der Anteil an Patientinnen mit Primäroperation größer zu sein und liegt bei 85,1%, eine Intervalloperation erhielten hingegen nur 9,7% der Patientinnen. Bei 5,2% der Patientinnen wurde keine Operation durchgeführt [33].

In der Studie PAOLA-1 lag bei 32% der Patientinnen nach Operation (PDS oder IDS) kein makroskopischer Tumorrest vor. In Deutschland dagegen wird bei einem etwas höheren Anteil an Patientinnen eine makroskopische Komplettresektion erreicht (50,7%) [77].

Alle Patientinnen erhielten Platin/Taxan und waren mit Bevacizumab vorbehandelt. Die Vorbehandlung der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen entspricht sowohl der Therapieempfehlung durch die S3-Leitlinie als auch der deutschen Fachinformation von Bevacizumab [4, 10].

Die Studie wurde entsprechend den Vorgaben von ICH/Good Clinical Practice (GCP) durchgeführt. Zur Sicherung einer hohen Datenqualität und –validität in der Studie wurden die erhobenen Patientendaten während der gesamten Studiendauer kontinuierlich monitoriert, es wurden Audits durchgeführt und ein externes unabhängiges Daten Monitoring Komitee überprüfte die Daten zur Patientensicherheit und Wirksamkeit.

Insgesamt kann die Studie PAOLA-1 hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Faktoren als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext angesehen werden. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse für die Zielpopulation der Studie und somit der Zusatznutzenbewertung auf den deutschen Versorgungskontext ist daher uneingeschränkt gegeben.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
PAOLA-1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PAOLA-1 handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Der Randomisierungsprozess wurde adäquat beschrieben und durchgeführt. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt im Zuteilungsverhältnis 2:1 zu Olaparib+Bevacizumab bzw. Placebo+Bevacizumab mithilfe eines IWRS/IVRS. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Ansprechen auf eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung. Im vorliegenden Dossier wird die Zielpopulation der Studie PAOLA-1 dargestellt. Durch die Einschränkungen der Studienpopulation auf die Zielpopulation (Patientinnen mit positivem HRD-Status) ergab sich kein Einfluss auf das Verzerrungspotential.

Die Wirksamkeits- und PRO-Analysen wurden, wie im SAP präspezifiziert, anhand der Randomisierung durchgeführt, unabhängig davon, ob die Patientinnen die zugeordnete Studienmedikation tatsächlich erhalten haben oder nicht (FAS). Dies entspricht dem ITT-Prinzip einer Phase-III-Studie. Die Analysen zur Sicherheit erfolgten für alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation, unabhängig davon, ob dies die beabsichtigte randomisierte Therapie war (Safety-Analysis-Set). Patientinnen, die mehr als eine Behandlung erhalten haben, wurden basierend auf ihrer zuerst erhaltenen Studienmedikation in die Behandlungsgruppen eingeteilt.

Die Studientherapie war für die geplanten Analysen verblindet bis alle Entscheidungen über die Auswertbarkeit der Daten jeder einzelnen Patientin gefällt und dokumentiert waren. Es

erfolgte eine Verblindung der Studientherapie sowohl für die Patientinnen als auch für die Prüfarzte. Die identische Verpackung und das Aussehen der Prüfmedikation sicherten die Verblindung der Studientherapie. Per Protokoll sollte eine Entblindung nur in medizinischen Notfällen stattfinden, d. h. wenn eine geeignete Behandlung der Patientinnen das Wissen über die Randomisierung erforderlich machte.

Per Studienprotokoll der Studie PAOLA-1 waren eine Entblindung vor finaler Analyse des Gesamtüberlebens sowie ein Behandlungswechsel in den nicht-randomisierten Behandlungsarm nicht vorgesehen.

Da keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert wurden, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität			Lebensqualität	Sicherheit
	OS	PFS/Rezidive, PFS2	TFST, TSST	EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28, EQ-5D VAS	EORTC QLQ-C30	UE
PAOLA-1	ja	ja	ja	ja	ja	ja

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EQ-5D: EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben, PFS2: Progressionsfreies Überleben 2, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire and Ovarian Cancer Module, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie, UE: Unerwünschtes Ereignis, VAS: Visuelle Analogskala

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden. eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung

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

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

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

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

#### 4.3.1.3.1 Mortalität: Gesamtüberleben

Tabelle 4-16: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
PAOLA-1	<p><b>Gesamtüberleben (OS)</b></p> <p>Das Gesamtüberleben wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglicher Ursache. Patientinnen, die bis zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstarben, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse zensiert, zu dem sie noch am Leben waren. Patientinnen, die aus anderen Gründen als Tod vorzeitig die Studie abbrachen oder welche Lost to follow-up waren, werden zum Studienende zensiert. Das Gesamtüberleben war sekundärer Endpunkt der Studie PAOLA-1.</p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung. Die Analyse des Endpunktes basierte auf dem FAS (Patientinnen mit positivem HRD-Status).</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.</p>
BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, KI: Konfidenzintervall, OS: Gesamtüberleben, tBRCA: Tumor-BRCA	

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

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

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
OS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat, OS: Gesamtüberleben, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die Endpunkterheber waren in Bezug auf die Studienmedikation verblindet. Eine Entblindung war per Protokoll nur in medizinischen Notfällen oder aus anderen wichtigen Gründen vorgesehen. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurde die Studienmedikation bei 1,2% (3 von 255) der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab- und bei keiner der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm entblindet. Der Endpunkt „Tod“ ist stets objektiv feststellbar.

Die protokollkonforme Möglichkeit eines Behandlungswechsels zu Olaparib war in der Studie PAOLA-1 zwar nicht explizit vorgesehen, dennoch erhielten zum aktuellen Datenschnitt 53 Patientinnen (40,2%) aus dem Placebo+Bevacizumab-Arm einen PARP-Inhibitor in einer nachfolgenden Therapielinie. Vor diesem Hintergrund kann eine potenzielle Verzerrung zuungunsten des Endpunktes OS nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Die Analyse des Gesamtüberlebens wurde gemäß Studienprotokoll auf Basis der ITT-Population (FAS; Patientinnen mit positivem HRD-Status) berechnet.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben der verblindeten Studie PAOLA-1 erfolgte somit eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren lagen nicht vor.

Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-18: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>
OS	255	61 (23,9)	NE [NE; NE]	132	42 (31,8)	NE [NE; NE]	0,70 [0,47; 1,05] 0,0781
Datenstand: 22.03.2020 Analyse-Set: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status). a: Kaplan-Meier-Methode. b: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus. Quelle: [1] BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, ITT: Intention to Treat, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis, NE: Nicht erreicht, OS: Gesamtüberleben, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, tBRCA: Tumor-BRCA, vs.: Versus							

Im Olaparib+Bevacizumab-Arm waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts 23,9% der Patientinnen (61 von 255) im Vergleich zu 31,8% (42 von 132) im Placebo+Bevacizumab-Arm verstorben. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Studienarmen noch nicht erreicht. Unter der Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab zeigte sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts ein numerischer Vorteil im Gesamtüberleben im Vergleich zu Placebo+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 0,70 [0,47; 1,05]; p=0,0781), der jedoch nicht signifikant war.

In Abbildung 3 ist die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben dargestellt.

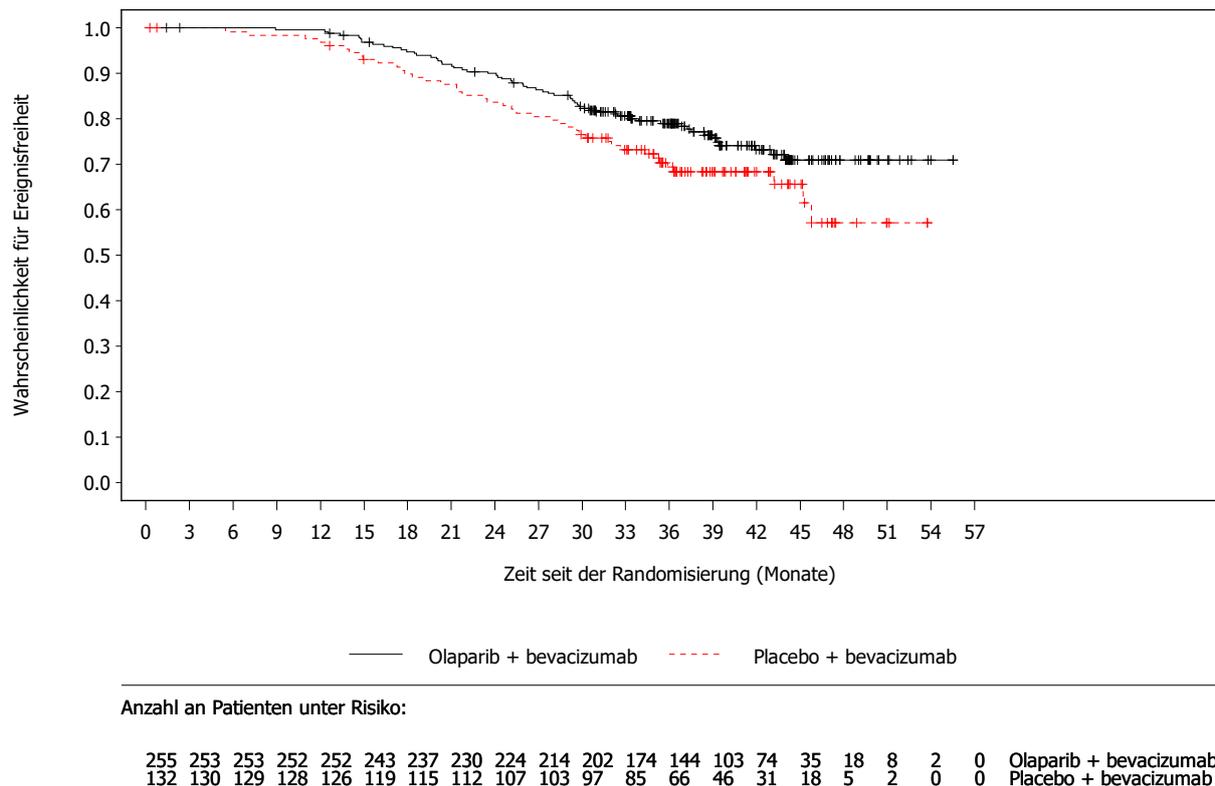


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

FAS: Full-Analysis-Set

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

Da nur eine RCT im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

**4.3.1.3.1.2 Morbidität: Fortschreiten der Erkrankung**

Tabelle 4-19: Operationalisierung von Fortschreiten der Erkrankung

Studie	Operationalisierung
PAOLA-1	<p><b>Progressionsfreies Überleben (PFS)/Rezidive</b></p> <p>PFS war primärer Endpunkt der Studie PAOLA-1 und wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum früheren der beiden Ereignisse: objektiv festgestellte Progression (modifizierte RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod aus jeglichen Gründen (bei fehlender Progression) – unabhängig davon, ob eine Patientin die randomisierte Therapie abbrach oder eine andere Anti-Krebsbehandlung vor der Progression erhielt. RECIST 1.1 wurde so modifiziert, dass die Beurteilung der Progression aufgrund neuer Läsionen bei Patientinnen ohne Tumornachweis zu Baseline möglich war. Patientinnen, die bis zum Zeitpunkt der Analyse ohne Progress am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren RECIST-Bewertung zensiert. Sobald eine Patientin nach zwei oder mehr verpassten Visiten eine Progression hatte oder verstarb, wurde diese Patientin zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren RECIST-Bewertung zensiert. Eine Patientin wurde zu Tag 1 zensiert, wenn für diese Patientin keine auswertbaren Befunde zu Baseline bzw. Folgevisiten vorlagen (außer die Patientin verstarb innerhalb von zwei Visiten nach Baseline). Wenn eine Patientin nach zwei oder mehr verpassten Visiten eine Progression hatte oder verstarb, wurde diese Patientin zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren RECIST-Bewertung zensiert. Die primäre Analyse des PFS basierte auf der Bewertung durch den jeweiligen Prüfarzt. Die zusätzliche Beurteilung des PFS durch ein BICR dient als Sensitivitätsanalyse. Als weitere Sensitivitätsanalyse wurde die Progression per RECIST (bewertet durch den Prüfarzt) oder dem CA-125-Level festgestellt. Die Analysen des Endpunktes PFS basieren auf dem FAS (Patientinnen mit positivem HRD-Status).</p> <p>Die Analyse von Rezidiven basierte auf einer Teilpopulation des FAS (Olaparib+Bevacizumab-Arm 80,8% (206 von 255); Placebo+Bevacizumab-Arm 80,3% (106 von 132)), welche nach der kurativ intendierten Primärtherapie aus Operation und Platin-basierter Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab zum Screening ein vollständiges Ansprechen hatten und somit keine nachweisbar bestehende Tumorerkrankung.<sup>a</sup></p> <p>Die Operationalisierung von RFS entsprach der von PFS. Zusätzlich erfolgte die Auswertung der Rezidivrate (Anteil der Patientinnen mit einem Rezidiv oder Tod) mittels OR, RR und RD.</p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung.</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.</p> <p>OR, RR und RD wurden unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells, eines Log-Binomial-Modells bzw. eines Binomial-Modells und die dazugehörigen 95%-KI mittels Profil-Likelihood berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Likelihood-Ratio-Test.</p> <p><b>Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)</b></p> <p>PFS2 war sekundärer Endpunkt der Studie PAOLA-1 und wurde definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum früheren der beiden Ereignisse: zweite Progression (Beurteilung durch den Prüfarzt mittels jeweiliger Routinemethode; beinhaltet radiologische Verfahren, CA-125 oder Progress anhand von Symptomen) oder Tod aus jeglichen Gründen. Patientinnen, die bis zum Zeitpunkt der Analyse ohne einen zweiten Progress am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite, zu der bekannt war, dass sie ohne zweiten Progress lebten, zensiert.</p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und</p>

Studie	Operationalisierung
	tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung. Die Analyse des Endpunktes basierte auf dem FAS. Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.
	a: Teilpopulation mit vollständigem Ansprechen definiert als kein Nachweis einer Erkrankung (vollständiges Ansprechen; d. h. die Subgruppen NED [PDS], NED/CR [IDS] und NED/CR [Chemo]) bei Randomisierung (keine Ziel- oder nicht-Ziel-Läsionen bestimmt durch eine radiologische Untersuchung), umfasst 81% der ITT-Population. NED [PDS]: Keine nachweisbare Erkrankung nach makroskopischer Komplettresektion durch PDS NED/CR [IDS]: Keine nachweisbare Erkrankung/vollständiges Ansprechen nach makroskopischer Komplettresektion durch IDS NED/CR [Chemo]: Keine nachweisbare Erkrankung/vollständiges Ansprechen nach unvollständiger Resektion (nach entweder PDS oder IDS) oder keine Operation) PR: Partielles Ansprechen BICR: Zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee, BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, CA-125: Cancer-Antigen 125, CR: Vollständiges Ansprechen, FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, IDS: Intervalloperation, KI: Konfidenzintervall, NED: Kein nachweisbarer Tumor, OR: Odds Ratio, PDS: Primäroperation, PFS: Progressionsfreies Überleben, PFS2: Progressionsfreies Überleben 2, RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RD: Risikodifferenz, RFS: Rezidivfreies Überleben, RR: Relatives Risiko, tBRCA: Tumor-BRCA

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Fortschreiten der Erkrankung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PFS/Rezidive	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
PFS2	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat, PFS: Progressionsfreies Überleben, PFS2: Progressionsfreies Überleben 2, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

**Progressionsfreies Überleben (PFS)/Rezidive**

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Bei der Studie PAOLA-1 handelt es sich um eine verblindete Studie, es erfolgt eine Verblindung der Studientherapie für Patientinnen und Prüfarzte. Eine Entblindung war per Protokoll nur in medizinischen Notfällen oder aus anderen wichtigen medizinischen Gründen vorgesehen. Es wurden 1,2% der Patientinnen (3 von 255) im Olaparib+Bevacizumab-Arm und keine der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm vor Progress entblindet. Das Studiendesign hat somit keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Für die primäre Analyse des PFS wurde ein Progress durch den Prüfarzt nach RECIST-Kriterien beurteilt. Die Beurteilung des PFS durch ein zentrales, verblindetes, unabhängiges Reviewkomitee wird im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse dargestellt.

Die Analyse des primären Endpunktes PFS wurde auf Basis der ITT-Population (FAS; Patientinnen mit positivem HRD-Status) berechnet.

Für den Endpunkt PFS der verblindeten Studie PAOLA-1 erfolgte somit eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren lagen nicht vor.

Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für PFS als niedrig bewertet. Aufgrund der gleichen Operationalisierung ergibt sich für Rezidive ebenfalls ein niedriges Verzerrungspotential.

**Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)**

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Bei der Studie PAOLA-1 handelt es sich um eine verblindete Studie, es erfolgte eine Verblindung der Studientherapie für die Patientinnen und für die Prüfarzte. Eine Entblindung war per Protokoll nur in medizinischen Notfällen oder aus anderen wichtigen medizinischen Gründen vorgesehen. Die Studienmedikation wurde bei 1,2% der Patientinnen (3 von 255) im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei keiner der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm vor Progress entblindet. Für die Analyse des PFS2 wurde ein Progress durch den Prüfarzt nach RECIST-Kriterien beurteilt.

Die protokollkonforme Möglichkeit eines Behandlungswechsels zu Olaparib war in der Studie PAOLA-1 zwar nicht explizit vorgesehen, dennoch erhielten zum aktuellen Datenschnitt 53 Patientinnen (40,2%) aus dem Placebo+Bevacizumab-Arm einen PARP-Inhibitor in einer nachfolgenden Therapielinie. Vor diesem Hintergrund kann eine potenzielle Verzerrung zuungunsten des Endpunktes PFS2 nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Die Analyse des Endpunktes PFS2 wurde auf Basis der ITT-Population (FAS; Patientinnen mit positivem HRD-Status) berechnet.

Für den Endpunkt PFS2 erfolgte somit eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor.

Bei der Beurteilung eines PFS2 war dem behandelnden Arzt die Wahl der Diagnosemethode freigestellt. Der Arzt beurteilte demnach den Progress gemäß dem klinischen Routinevorgehen. Es war also möglich, dass der zweite Progress neben der Bestimmung durch radiologische Verfahren, anhand Symptomatik sowie einer CA-125-Messung bestimmt wurde. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für PFS2 als niedrig bewertet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Fortschreiten der Erkrankung für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Fortschreiten der Erkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>
PFS	255	115 (45,1)	42,6 [36,4; NE]	132	100 (75,8)	17,6 [15,8; 20,3]	<b>0,39</b> HR: [0,30; 0,51] <0,0001
Rezidiv- rate <sup>c</sup>	206	79 (38,3)	NC	106	80 (75,5)	NC	<b>0,20</b> OR: [0,12; 0,34] <0,0001  <b>0,51</b> RR: [0,41; 0,62] <0,0001  <b>-0,37</b> RD: [-0,47; -0,26] <0,0001
RFS <sup>c</sup>	206	79 (38,3)	44,8 [42,6; NE]	106	80 (75,5)	18,7 [15,8; 22,1]	<b>0,33</b> HR: [0,24; 0,45] <0,0001
PFS2	255	85 (33,3)	50,3 [50,3; NE]	132	70 (53,0)	35,4 [31,2; 44,3]	<b>0,58</b> HR: [0,42; 0,81] <b>0,0010</b>

Studie <b>PAOLA-1</b> Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>
Datenstand: 22.03.2020 Analyse-Set für PFS und PFS2: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status). Analyse-Set für Rezidive: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status welche nach der kurativ intendierten Primärtherapie aus Operation und Platin-basierter Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab zum Screening tumorfrei waren). a: Kaplan-Meier-Methode. b: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung. OR, RR und RD wurden unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells, eines Log-Binomial-Modells bzw. eines Binomial-Modells und die dazugehörigen 95%-KI mittels Profil-Likelihood berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Likelihood-Ratio-Test. Falls in einer der Behandlungsgruppen kein Ereignis auftritt, so wird eine Nullzellenkorrektur verwendet (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel). c: Patientinnen mit positivem HRD-Status welche nach der kurativ intendierten Primärtherapie aus Operation und Platin-basierter Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab zum Screening tumorfrei waren (Olaparib+Bevacizumab-Arm 80,8% (206 von 255); Placebo+Bevacizumab-Arm 80,3% (106 von 132)). Quelle: [1] BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, ITT: Intention to Treat, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis, NC: Nicht berechenbar, NE: Nicht erreicht, OR: Odds Ratio, PFS: Progressionsfreies Überleben, PFS2: Progressionsfreies Überleben 2, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, RD: Risikodifferenz, RFS: Rezidivfreies Überleben, RR: Relatives Risiko, tBRCA: Tumor-BRCA, vs.: Versus							

### Progressionsfreies Überleben (PFS)

Im Olaparib+Bevacizumab-Arm hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts 45,1% der Patientinnen (115 von 255) ein PFS-Ereignis, im Placebo+Bevacizumab-Arm waren es bereits 75,8% (100 von 132). Für den Endpunkt PFS lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Therapie mit Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zu Placebo+Bevacizumab vor (HR [95%-KI]: 0,39 [0,30; 0,51];  $p < 0,0001$ ). Dies entsprach einer klinisch relevanten Risikoreduktion für einen Progress oder Tod von 61%. Für Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm lag das mediane PFS bei 42,6 Monaten, wohingegen dieses für Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm bereits nach 17,6 Monaten erreicht wurde. Die sich daraus ergebende klinisch relevante Verlängerung des medianen PFS um 25 Monate entspricht damit mehr als einer Verdopplung der Progressionsfreien Zeit. Die Ergebnisse der PFS-Beurteilung durch ein BICR (HR [95%-KI]: 0,34 [0,24; 0,48];  $p < 0,0001$ ) und der PFS-Bewertung per RECIST (bewertet durch den Prüfarzt) oder dem CA-125-Level (HR [95%-KI]: 0,37 [0,28; 0,48];  $p < 0,0001$ ) waren konsistent mit der Primäranalyse.

Die Kaplan-Meier-Kurve illustriert den Vorteil für den Olaparib+Bevacizumab-Arm bezüglich des PFS (Abbildung 4).

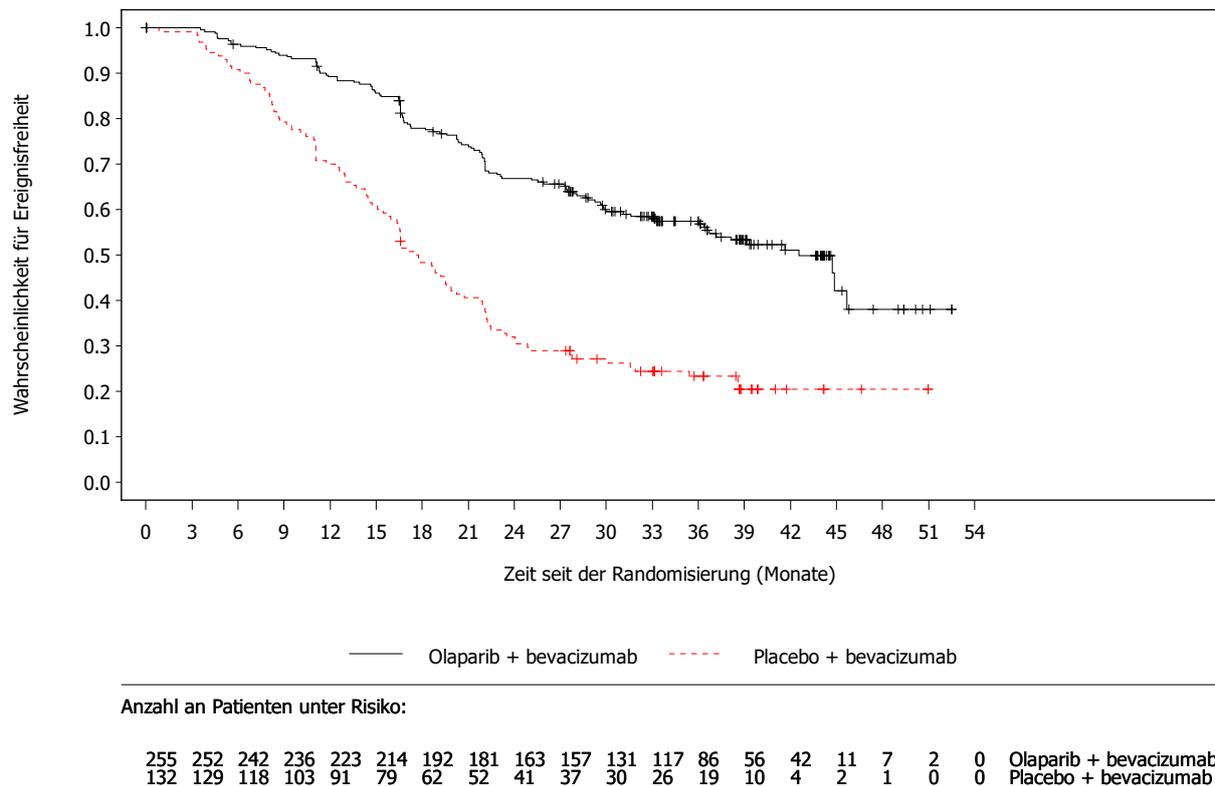


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

FAS: Full-Analysis-Set; PFS: Progressionsfreies Überleben

## Rezidivrate

Im Placebo+Bevacizumab-Arm war der Anteil an Patientinnen mit Rezidiv oder Tod etwa doppelt so groß (75,5%) wie im Olaparib+Bevacizumab-Arm (38,3%), sechs Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm und vier Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm sind verstorben. Es zeigte sich ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Olaparib+Bevacizumab durch ein deutlich geringeres Auftreten von Rezidiven (RR [95%-KI]: 0,51 [0,41; 0,62];  $p < 0,0001$ ).

## Rezidivfreies Überleben (RFS)

Im Olaparib+Bevacizumab-Arm hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts 38,3% der Patientinnen (79 von 206) ein RFS-Ereignis, im Placebo+Bevacizumab-Arm waren es 75,5% (80 von 106). Für den Endpunkt RFS lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Therapie mit Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zu Placebo+Bevacizumab vor (HR [95%-KI]: 0,33 [0,24; 0,45];  $p < 0,0001$ ). Dies entsprach einer klinisch relevanten Risikoreduktion für ein Rezidiv oder Tod von 67%. Für Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm lag das mediane RFS bei 44,8 Monaten, wohingegen dieses für

Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm bereits nach 18,7 Monaten erreicht wurde. Dies entsprach einer Verlängerung des medianen RFS um 26 Monate.

Die Kaplan-Meier-Kurve illustriert den deutlichen Vorteil für den Olaparib+Bevacizumab-Arm bezüglich des Endpunktes RFS (Abbildung 5).

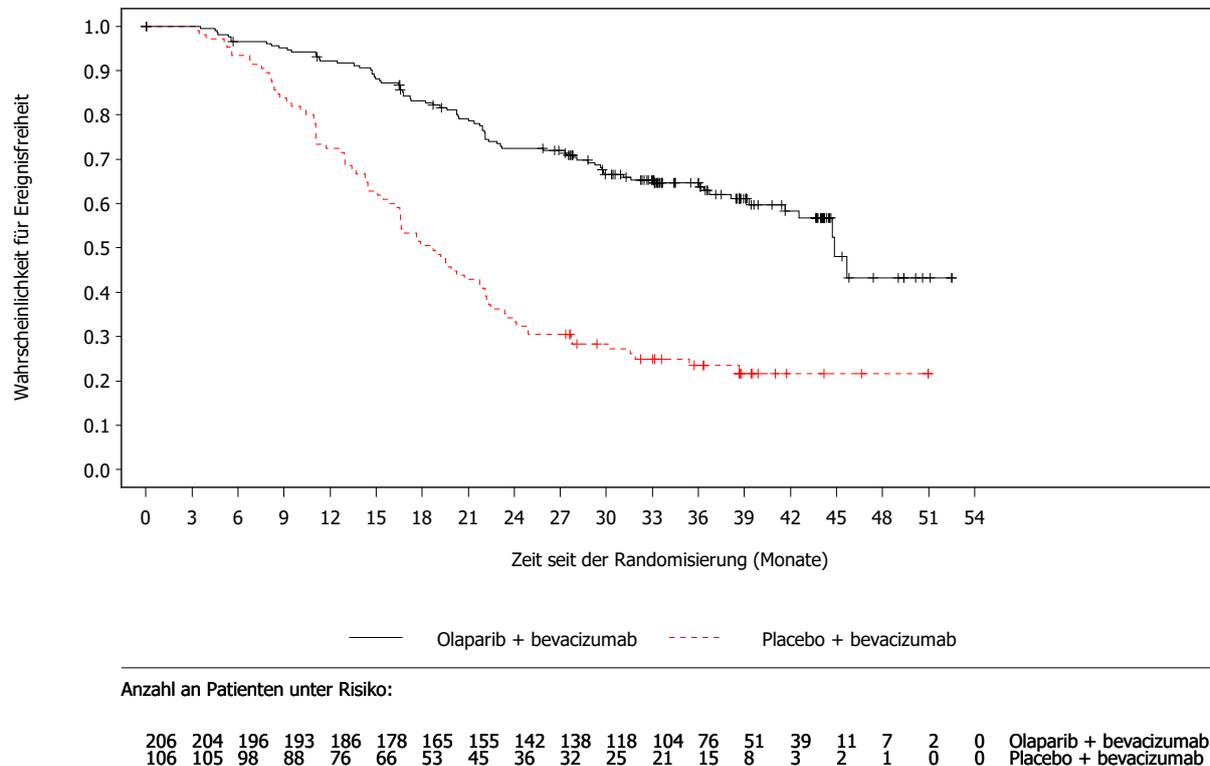


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für RFS (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

FAS: Full-Analysis-Set; RFS: Rezidivfreies Überleben

## Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)

Der schon bei der PFS-Verlängerung beobachtete Wirksamkeitsvorteil konnte auch für den Endpunkt PFS2 gezeigt werden. Der Unterschied war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,58 [0,42; 0,81];  $p=0,0010$ ) und entsprach einer klinisch relevanten Risikoreduktion für einen zweiten Progress oder Tod von 42%. Das mediane PFS2 lag im Olaparib+Bevacizumab-Arm bei 50,3 Monaten und im Placebo+Bevacizumab-Arm bei 35,4 Monaten. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten 33,3% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm (85 von 255) und 53% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm (70 von 133) ein PFS2-Ereignis.

In Abbildung 6 ist die Kaplan-Meier-Kurve für PFS2 dargestellt.

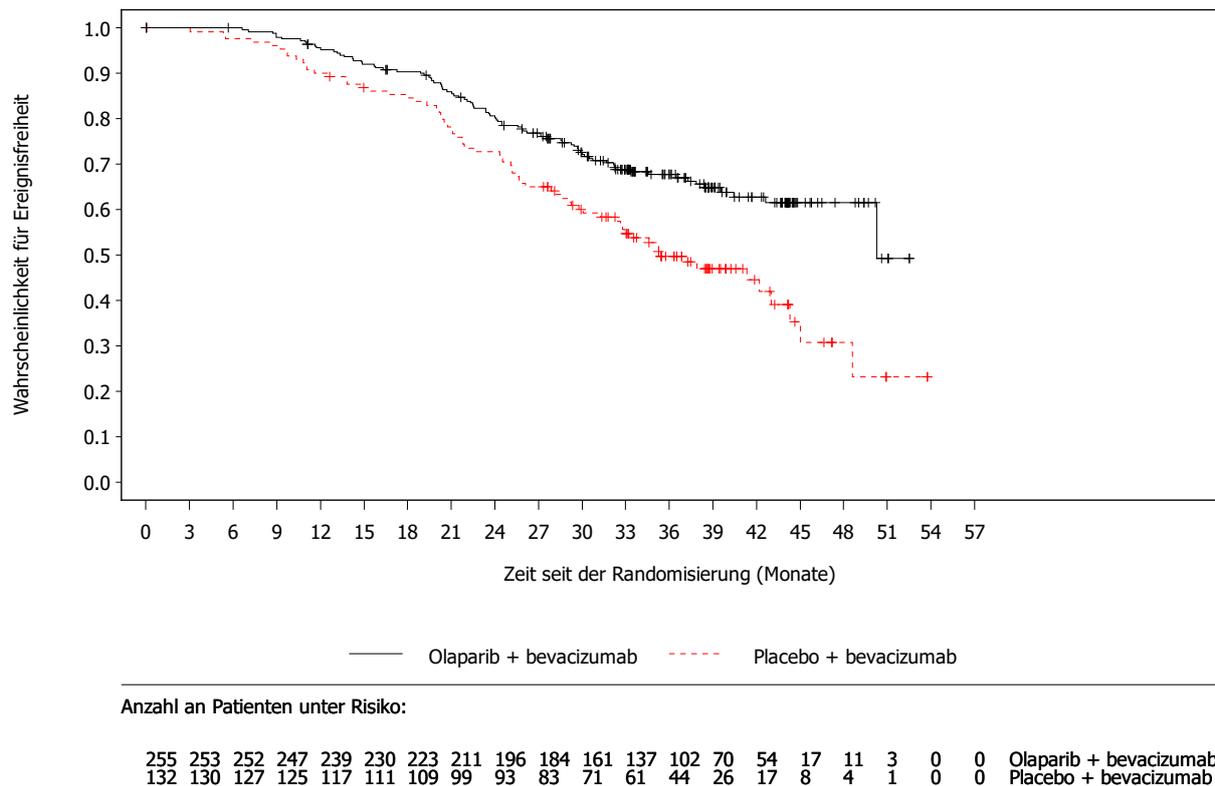


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für PFS2 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

FAS: Full-Analysis-Set; PFS2: Progressionsfreies Überleben 2

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

Da nur eine RCT im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

**4.3.1.3.1.3 Morbidität: Zeit bis zur Folgetherapie**

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Zeit bis zur Folgetherapie

Studie	Operationalisierung
PAOLA-1	<p><b>Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)</b></p> <p>Die TFST wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Folgetherapie nach Ende der Studienbehandlung oder bis zum Tod, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. Patientinnen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts lebten und die noch keine Folgetherapie erhielten, wurden für die statistische Analyse zur letzten Visite zensiert, zu der sie noch keine Folgetherapie erhalten hatten.</p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung. Die Analyse des Endpunktes basierte auf dem FAS (Patientinnen mit positivem HRD-Status).</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve</p> <p><b>Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)</b></p> <p>Die TSST wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der zweiten Folgetherapie nach Ende der Studienbehandlung oder bis zum Tod, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. Patientinnen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts lebten und die noch keine zweite Folgetherapie erhielten, wurden für die statistische Analyse zur letzten Visite zensiert, zu der sie noch keine zweite Folgetherapie erhalten hatten.</p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung. Die Analyse des Endpunktes basierte auf dem FAS (Patientinnen mit positivem HRD-Status).</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve</p>
<p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, KI: Konfidenzintervall, tBRCA: Tumor-BRCA, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie</p>	

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Folgetherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TFST	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TSST	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

### **Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)**

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die TFST erfasst die Zeit bis zum ersten klinisch bestätigten Progress mit der Notwendigkeit für eine Folgetherapie. Die TFST dokumentiert den Beginn der Folgetherapie, die infolge eines Rezidivs notwendig wurde.

Bei der Studie PAOLA-1 handelt es sich um eine verblindete Studie, es erfolgt eine Verblindung der Studientherapie für Patientinnen und Prüfarzte. Eine Entblindung war per Protokoll nur in medizinischen Notfällen oder aus anderen wichtigen medizinischen Gründen vorgesehen. Die Studienmedikation wurde bei 1,2% der Patientinnen (3 von 255) im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei keiner der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm vor Progress entblindet. Das Studiendesign hat somit keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Die Analyse des Endpunktes TFST wurde auf Basis der ITT-Population (FAS; Patientinnen mit positivem HRD-Status) berechnet.

Für den Endpunkt TFST der verblindeten Studie PAOLA-1 erfolgte somit eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren lagen nicht vor.

Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben als niedrig bewertet.

### **Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)**

Bei der Studie PAOLA-1 handelt es sich um eine verblindete Studie, es erfolgt eine Verblindung der Studientherapie für Patientinnen und Prüfarzte. Eine Entblindung war per

Protokoll nur in medizinischen Notfällen oder aus anderen wichtigen medizinischen Gründen vorgesehen. Die Studienmedikation wurde bei 1,2% der Patientinnen (3 von 255) im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei keiner der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm vor Progress entblindet. Das Studiendesign hat somit keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Die protokollkonforme Möglichkeit eines Behandlungswechsels zu Olaparib war in der Studie PAOLA-1 zwar nicht explizit vorgesehen, dennoch erhielten zum aktuellen Datenschnitt 53 Patientinnen (40,2%) aus dem Placebo+Bevacizumab-Arm einen PARP-Inhibitor in einer nachfolgenden Therapielinie. Vor diesem Hintergrund kann eine potenzielle Verzerrung zuungunsten des Endpunktes TSST nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Die Analyse des Endpunktes TSST wurde auf Basis der ITT-Population (FAS; Patientinnen mit positivem HRD-Status) berechnet.

Für den Endpunkt TSST der verblindeten Studie PAOLA-1 erfolgte somit eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren lagen nicht vor.

Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Zeit bis zur Folgetherapie (TFST und TSST) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>
TFST	255	118 (46,3)	42,2 [35,4; NE]	132	102 (77,3)	18,8 [16,1; 20,5]	<b>0,39</b> <b>[0,30; 0,51]</b> <b>&lt;0,0001</b>
TSST	255	81 (31,8)	NE [NE; NE]	132	73 (55,3)	35,3 [28,6; 42,7]	<b>0,53</b> <b>[0,38; 0,73]</b> <b>&lt;0,0001</b>

Datenstand: 22.03.2020  
 Analyse-Set: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status).  
 a: Kaplan-Meier-Methode.  
 b: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung.  
 Quelle: [1]  
 BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, ITT: Intention to Treat, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis, NE: Nicht erreicht, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, tBRCA: Tumor-BRCA, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie, vs.: Versus

### Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)

Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie betrug unter Olaparib+Bevacizumab 42,2 Monate im Vergleich zu 18,8 Monaten unter Placebo+Bevacizumab. Dies entsprach einer Verlängerung der medianen Zeit bis zur ersten Folgetherapie um 23,4 Monate im Vergleich zur zVT. Für den Endpunkt TFST lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Therapie mit Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zu Placebo+Bevacizumab vor (HR [95%-KI]: 0,39 [0,30; 0,51]; p<0,0001). Dies entsprach einer klinisch relevanten Risikoreduktion für eine erste Folgetherapie oder Tod von 61%. Für den Endpunkt TFST hatten im Olaparib+Bevacizumab-Arm zum Zeitpunkt des Datenschnitts 46,3% der Patientinnen (118 von 255) ein Ereignis, im Placebo+Bevacizumab-Arm waren es 77,3% (102 von 132). Die Folgetherapien sind Tabelle 4-25 zu entnehmen.

Die Kaplan-Meier-Kurve illustriert den Vorteil für den Olaparib+Bevacizumab-Arm bezüglich der TFST (Abbildung 7).

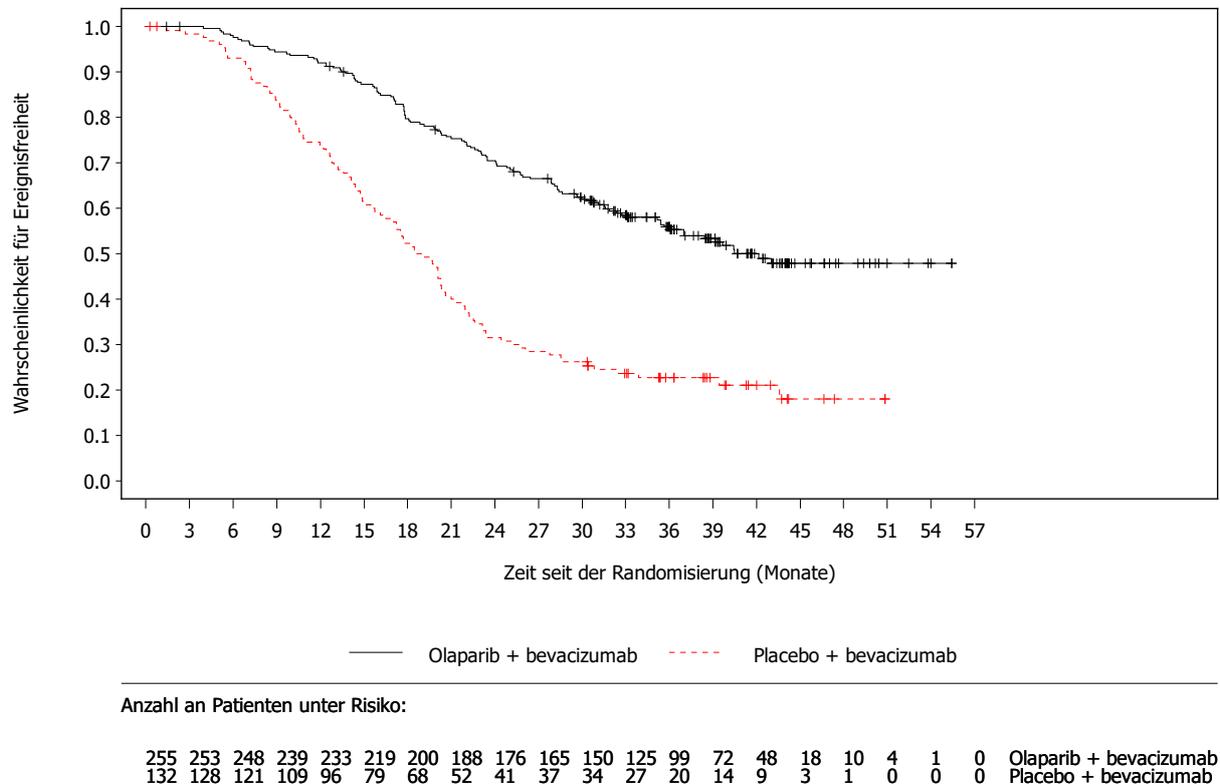


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für TFST (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

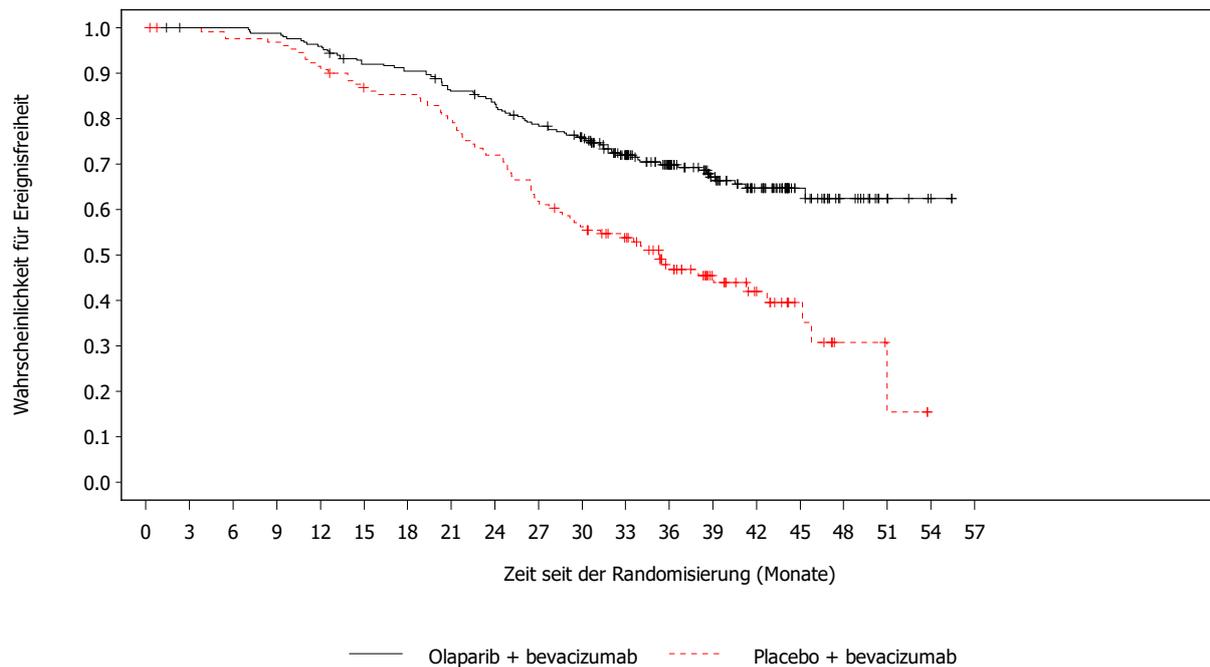
Quelle: [1]

FAS: Full-Analysis-Set; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie

### Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)

Der beobachtete Vorteil in der Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie blieb auch für TSST erhalten. Das Risiko eine zweite Folgetherapie zu erhalten oder zu versterben war unter Olaparib+Bevacizumab statistisch signifikant um 47% reduziert (HR [95%-KI]: 0,53 [0,38; 0,73];  $p < 0,0001$ ). Der Median wurde für Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm nicht erreicht, wohingegen für Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm der Median nach 35,3 Monaten erreicht wurde. Für den Endpunkt TSST hatten im Olaparib+Bevacizumab-Arm zum Zeitpunkt des Datenschnitts 31,8% der Patientinnen (81 von 255) ein Ereignis, im Placebo+Bevacizumab-Arm waren es 55,3% (73 von 132). Die Folgetherapien sind Tabelle 4-25 zu entnehmen.

In Abbildung 8 ist die Kaplan-Meier-Kurve für TSST dargestellt.



Anzahl an Patienten unter Risiko:

255	253	253	250	243	231	227	215	207	195	182	151	121	90	65	29	15	5	1	0	Olaparib + bevacizumab
132	130	127	126	118	111	109	102	92	79	71	61	43	28	19	9	3	1	0	0	Placebo + bevacizumab

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für TSST (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

FAS: Full-Analysis-Set; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie

Eine genaue Darstellung der ersten und zweiten Folgetherapien ist in Tabelle 4-25 gegeben.

Tabelle 4-25: Auflistung der Wirkstoffe der ersten und zweiten Folgetherapie (gemäß Prüfarzt) aus RCT

Folgetherapien	Olaparib+Bevacizumab (N=255) n (%)	Placebo+Bevacizumab (N=132) n (%)
<b>Erste Folgetherapie</b>		
<i>Anzahl der Patientinnen mit einer ersten Folgetherapie<sup>a</sup></i>	113 (44,3)	98 (74,2)
Platin-basierte Chemotherapie	98 (38,4)	84 (63,6)
Carboplatin	98 (38,4)	84 (63,6)
Andere platin-basierte Chemotherapie	2 (0,8)	1 (0,8)
Nicht platin-basierte zytoreduktive Therapie	99 (38,8)	91 (68,9)
Gemcitabin	15 (5,9)	14 (10,6)
Paclitaxel	11 (4,3)	8 (6,1)
Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD-Caelyx)	73 (28,6)	69 (52,3)

<b>Folgetherapien</b>	<b>Olaparib+Bevacizumab (N=255) n (%)</b>	<b>Placebo+Bevacizumab (N=132) n (%)</b>
Zielgerichtete Therapie	36 (14,1)	57 (43,2)
Bevacizumab (Avastin)	14 (5,5)	16 (12,1)
PARP-Inhibitor	16 (6,3)	40 (30,3)
Andere Wirkstoffe	16 (6,3)	14 (10,6)
Andere	15 (5,9)	10 (7,6)
<b>Zweite Folgetherapie</b>		
<i>Anzahl der Patientinnen mit einer zweiten Folgetherapie<sup>a</sup></i>	66 (25,9)	62 (47,0)
Platin-basierte Chemotherapie	18 (7,1)	29 (22,0)
Carboplatin	18 (7,1)	29 (22,0)
Andere platin-basierte Chemotherapie	4 (1,6)	5 (3,8)
Nicht platin-basierte zytoreduktive Therapie	49 (19,2)	39 (29,5)
Gemcitabin	16 (6,3)	16 (12,1)
Paclitaxel	20 (7,8)	13 (9,8)
Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD-Caelyx)	13 (5,1)	10 (7,6)
Zielgerichtete Therapie	13 (5,1)	19 (14,4)
Bevacizumab (Avastin)	4 (1,6)	11 (8,3)
PARP-Inhibitor	4 (1,6)	11 (8,3)
Andere Wirkstoffe	8 (3,1)	7 (5,3)
Andere	10 (3,9)	15 (11,4)
Datenstand: 22.03.2020 Analyse-Set: FAS (Patientinnen mit positivem HRD-Status). a: Anzahl der Patientinnen mit einer ersten/zweiten Folgetherapie; Todesfälle wurden nicht als Ereignis gewertet. Quelle: [1] FAS: Full-Analysis-Set, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis, PARP: Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

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

Da nur eine RCT im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.1.4 Patientenberichtete Morbidität

Tabelle 4-26: Operationalisierung der patientenberichteten Morbidität

Studie	Operationalisierung
PAOLA-1	<p><b>EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen und Einzelsymptome</b></p> <p>Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen (Version 3) besteht aus 30 Fragen, die zu fünf Funktionsskalen, drei Symptomskalen, sowie fünf Einzelsymptomen und einer Frage bezüglich der finanziellen Auswirkung der Erkrankung zusammengefasst werden können. Zusätzlich wird der Globale Gesundheitsstatus abgefragt. Die Auswertung der Fragen erfolgte gemäß EORTC Scoring Manual [47]. Die Skalen wurden so transformiert, dass Werte zwischen 0 und 100 vorliegen. Höhere Werte für den Globalen Gesundheitsstatus und für die Funktionsskalen waren mit einem besseren Gesundheitsstatus bzw. einer besseren Funktion assoziiert. Für die Symptomskalen und die Einzelsymptome waren höhere Werte hingegen mit einer ausgeprägteren Symptomatik assoziiert.</p> <p>Im Rahmen der Symptomatik wurden folgende Skalen betrachtet:</p> <p>Symptomskalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatigue</li> <li>• Übelkeit und Erbrechen</li> <li>• Schmerzen</li> </ul> <p>Einzelsymptome:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dyspnoe</li> <li>• Schlaflosigkeit</li> <li>• Appetitverlust</li> <li>• Verstopfung</li> <li>• Diarrhö</li> </ul> <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Finanzielle Schwierigkeiten</li> </ul> <p><b>EORTC QLQ-OV28 - Symptomskalen</b></p> <p>Der EORTC QLQ-OV28 ist ein krankheitsspezifisches Modul des EORTC dessen Auswertung gemäß EORTC Scoring Manual erfolgte. Transformation der Werte und Bewertung der Symptomskalen, der Einzelsymptome sowie der Funktionsskala (Sexuellen Funktion) wurden analog zum Vorgehen im EORTC QLQ-C30 durchgeführt [47]. Die Einteilung basiert auf einer Skalierungsanalyse der ersten 24 Fragen. Auf die Darstellung der Sexuellen Funktion wird wie im Studienbericht verzichtet, da die Bewertung der Skalierungsleistung der vier Fragen zur Sexuellen Funktion noch aussteht [47, 50].</p> <p>Im Rahmen der Symptomatik wurde folgende Skalen betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abdominale/gastrointestinale Symptome (6 Fragen)</li> <li>• Periphere Neuropathie (2 Fragen)</li> <li>• Hormonelle Symptome (2 Fragen)</li> <li>• Körperbild (2 Fragen)</li> <li>• Einstellung bezüglich Krankheit/Behandlung (3 Fragen)</li> <li>• Nebenwirkungen einer Chemotherapie (5 Fragen)</li> <li>• Einzelfragen (4 Fragen)</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<p><b>EQ-5D VAS</b></p> <p>Der EQ-5D-5L ist ein standardisiertes, generisches sowie krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung des Gesundheitsstatus. Der EQ-5D besteht aus einem deskriptiven System und der visuellen Analogskala (VAS). Die Werte der VAS-Skala reichen von 0 (schlechtmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand), dabei spiegelt die VAS des EQ-5D den aktuellen Gesundheitszustand der Patientin wider.</p> <p>Die Fragebögen EORTC QLQ-C30, -OV28 und EQ-5D VAS wurden zu Baseline, dann alle 12 Wochen (<math>\pm 7</math> Tage) für 2 Jahre bis zum Datenschnitt der primären Analyse ausgefüllt. Zusätzlich erfolgte eine Erhebung bei Beendigung der Studienmedikation. Nach der Krankheitsprogression erfolgte die Erhebung im Rahmen des Follow-up für PFS2 und OS alle 12 Wochen. Der Fragebogen wurde von den Patientinnen selbstständig, ohne Unterstützung durch das Studienpersonal, jeweils zu Beginn der Studienvsiste ausgefüllt. Die Analyse des Endpunktes basierte auf dem FAS (Patientinnen mit positivem HRD-Status).</p> <p>Für die drei Fragebögen EORTC QLQ-C30, -OV28 und EQ-5D VAS wurden folgende Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li> <p><b>Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung:</b> Zeit von Randomisierung bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustandes um 10 Punkte (für den EORTC QLQ-C30 und den -OV28 Zunahme um <math>\geq 10</math> Punkte im Vergleich zu Baseline oder die Patientin ist zu krank den Bogen auszufüllen und für die EQ-5D VAS Abnahme um <math>\geq 10</math> Punkte im Vergleich zu Baseline oder die Patientin ist zu krank den Bogen auszufüllen). Patientinnen, die vor einer klinisch relevanten Verschlechterung verstarben, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert, um der gängigen Bewertungspraxis im Rahmen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Patientinnen, die keine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen und nicht gestorben waren, sowie Patientinnen die aufgrund der Höhe ihrer Baseline-Werte keine Verschlechterung aufweisen konnten wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der Messung zensiert. Patientinnen, die keine auswertbare post-Baseline-Messung hatten, wurden zu Tag 1 (Randomisierung) zensiert. Die Analyse basierte auf allen Patientinnen des FAS, die einen Baseline-Wert aufweisen. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung.</p> <p>Für die EQ-5D VAS wurde zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse mit einer MID von 7 Punkten durchgeführt.</p> </li> </ul> <p><b>Mittlere Veränderung</b> zu Baseline mittels eines MMRM. Die Analyse basierte auf allen Patientinnen des FAS, für die eine Baseline- und mindestens eine post-Baseline-Messung vorlag. Das MMRM beinhaltet Behandlung, Visite und Interaktion aus Behandlung und Visite als erklärende Variablen, sowie Baseline-Wert und Interaktion aus Baseline-Wert und Visite als Kovariaten. Gemäß statistischem Analyseplan wurden nur Visiten, bei denen mindestens 25% der Patientinnen in beiden Behandlungsarmen Werte für die Veränderung zu Baseline aufwiesen, in die Analyse eingeschlossen. Behandlung, Visite und Interaktion aus Behandlung und Visite gehen als feste Effekte in das Modell ein, die Patientinnen als zufällige Effekte. Falls das Modell mit unstrukturierter Kovarianzstruktur nicht konvergierte, wurden Modelle mit Kovarianzstrukturen in der folgenden Reihenfolge getestet: Kovarianzmatrix nach Toeplitz mit Heterogenität, autoregressive Kovarianzmatrix mit Heterogenität, Kovarianzmatrix nach Toeplitz und autoregressive Kovarianzmatrix. Außerdem erfolgte eine Darstellung des zeitlichen Verlaufs. Die Beurteilung der klinischen Relevanz erfolgte anhand der SMD (Hedges' g). Den Analysen liegt dabei eine Irrelevanzschwelle von 0,2 zugrunde.</p>

Studie	Operationalisierung
	BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EQ-5D: EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, EQ-5D-5L: Fünfstufige Skala des EQ-5D, FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, KI: Konfidenzintervall, MID: Minimale klinisch relevante Veränderung, MMRM: Mixed Model for Repeated Measures, OS: Gesamtüberleben, PFS2: Progressionsfreies Überleben 2, SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire and Ovarian Cancer Module, tBRCA: Tumor-BRCA, VAS: Visuelle Analogskala

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für patientenberichtete Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Patientenberichtete Morbidität	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt patientenberichtete Morbidität wurde durch die validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen), EORTC QLQ-OV28 (Symptomskalen) und EQ-5D VAS operationalisiert. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Fragebögen wurden von den Patientinnen selbstständig jeweils zu Beginn der Studienvsiste ausgefüllt, damit die Patientinnen in der persönlichen Einschätzung ihrer Symptomatik und ihres Gesundheitszustandes nicht von den medizinischen Untersuchungsergebnissen beeinflusst werden konnten. Durch das doppelblinde Studiendesign der Studie PAOLA-1 war die Verblindung aller Beteiligten inklusive der Patientinnen gewährleistet. Eine Kenntnis der eingenommenen Therapie kann sich insbesondere bei einer subjektiven Bewertung wie der Einschätzung des Gesundheitszustandes und der Symptomatik auf das Resultat auswirken. Eine Entblindung war nur in medizinischen Notfällen, die die Kenntnis der Behandlung der Patientin erforderten, erlaubt. Die Studienmedikation wurde bei 1,2% der Patientinnen (3 von 255) im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei keiner Patientinnen

im Placebo+Bevacizumab-Arm vor Progress entblindet. Das Studiendesign hat somit nur einen niedrigen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Die Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung basierte auf dem FAS (Patientinnen mit positivem HRD-Status). Die Analyse der mittleren Veränderung basierte auf allen Patientinnen des FAS, für die eine Baseline- und mindestens eine post-Baseline-Messung vorlag.

Insgesamt war die Rücklaufquote der Fragebögen in beiden Behandlungsarmen hoch und erst nach Visite 23 (Tag 673) unter 70% (Tabelle 4-28).

Für den Endpunkt patientenberichtete Morbidität erfolgte somit eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor.

Unter Einbezug aller oben aufgeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für die patientenberichtete Morbidität als niedrig bewertet.

Tabelle 4-28 liefert einen Überblick zu den entsprechenden Rücklaufquoten der drei Fragebögen pro Visite.

Tabelle 4-28: Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28 und EQ-5D VAS (FAS)

Studie PAOLA-1 Mess- instrument Zeitpunkt	Olaparib+Bevacizumab (N=255)			Placebo+Bevacizumab (N=132)		
	Erwartete Anzahl Fragebögen	Erhaltene Anzahl Fragebögen	Rücklauf- quote (%)	Erwartete Anzahl Fragebögen	Erhaltene Anzahl Fragebögen	Rücklauf- quote (%)
<b>EORTC QLQ-C30</b>						
Visite 1 (Tag 1)	255	251	98,4	132	127	96,2
Visite 7 (Tag 85)	232	210	90,5	127	110	86,6
Visite 11 (Tag 169)	218	192	88,1	113	98	86,7
Visite 13 (Tag 253)	203	174	85,7	102	86	84,3
Visite 15 (Tag 337)	193	169	87,6	90	80	88,9
Visite 17 (Tag 421)	179	155	86,6	74	65	87,8
Visite 19 (Tag 505)	169	148	87,6	65	60	92,3

Studie <b>PAOLA-1</b> Mess- instrument Zeitpunkt	Olaparib+Bevacizumab (N=255)			Placebo+Bevacizumab (N=132)		
	Erwartete Anzahl Fragebögen	Erhaltene Anzahl Fragebögen	Rücklauf- quote (%)	Erwartete Anzahl Fragebögen	Erhaltene Anzahl Fragebögen	Rücklauf- quote (%)
Visite 21 (Tag 589)	156	131	84,0	52	44	84,6
Visite 23 (Tag 673)	141	124	87,9	42	37	88,1
Visite 25 (Tag 757)	3	1	33,3	2	2	100
<b>EORTC QLQ-OV28</b>						
Visite 1 (Tag 1)	255	251	98,4	132	126	95,5
Visite 7 (Tag 85)	232	211	90,9	127	109	85,8
Visite 11 (Tag 169)	218	193	88,5	113	98	86,7
Visite 13 (Tag 253)	203	173	85,2	102	86	84,3
Visite 15 (Tag 337)	193	169	87,6	90	80	88,9
Visite 17 (Tag 421)	179	155	86,6	74	65	87,8
Visite 19 (Tag 505)	169	147	87,0	65	60	92,3
Visite 21 (Tag 589)	156	131	84,0	52	44	84,6
Visite 23 (Tag 673)	141	125	88,7	42	37	88,1
Visite 25 (Tag 757)	3	1	33,3	2	2	100
<b>EQ-5D</b>						
Visite 1 (Tag 1)	255	247	96,9	132	127	96,2
Visite 7 (Tag 85)	232	208	89,7	127	109	85,8
Visite 11 (Tag 169)	218	192	88,1	113	97	85,8
Visite 13 (Tag 253)	203	172	84,7	102	85	83,3
Visite 15 (Tag 337)	193	167	86,5	90	80	88,9
Visite 17 (Tag 421)	179	154	86,0	74	64	86,5

Studie PAOLA-1 Mess- instrument Zeitpunkt	Olaparib+Bevacizumab (N=255)			Placebo+Bevacizumab (N=132)		
	Erwartete Anzahl Fragebögen	Erhaltene Anzahl Fragebögen	Rücklauf- quote (%)	Erwartete Anzahl Fragebögen	Erhaltene Anzahl Fragebögen	Rücklauf- quote (%)
Visite 19 (Tag 505)	169	148	87,6	65	59	90,8
Visite 21 (Tag 589)	156	129	82,7	52	44	84,6
Visite 23 (Tag 673)	141	123	87,2	42	37	88,1
Visite 25 (Tag 757)	3	1	33,3	2	2	100
Datenstand: 22.03.2020 Analyse-Set: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status). Quelle: [1] EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EQ-5D: EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FAS: Full-Analysis-Set, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, ITT: Intention to Treat, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire and Ovarian cancer module, VAS: Visuelle Analogskala						

Abbildung 9 bis Abbildung 17 zeigen die Mittelwerte der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 über die Zeit getrennt nach Studienarm, Abbildung 18 bis Abbildung 24 der Symptomskalen des EORTC QLQ-OV28 und Abbildung 25 entsprechend die EQ-5D VAS.

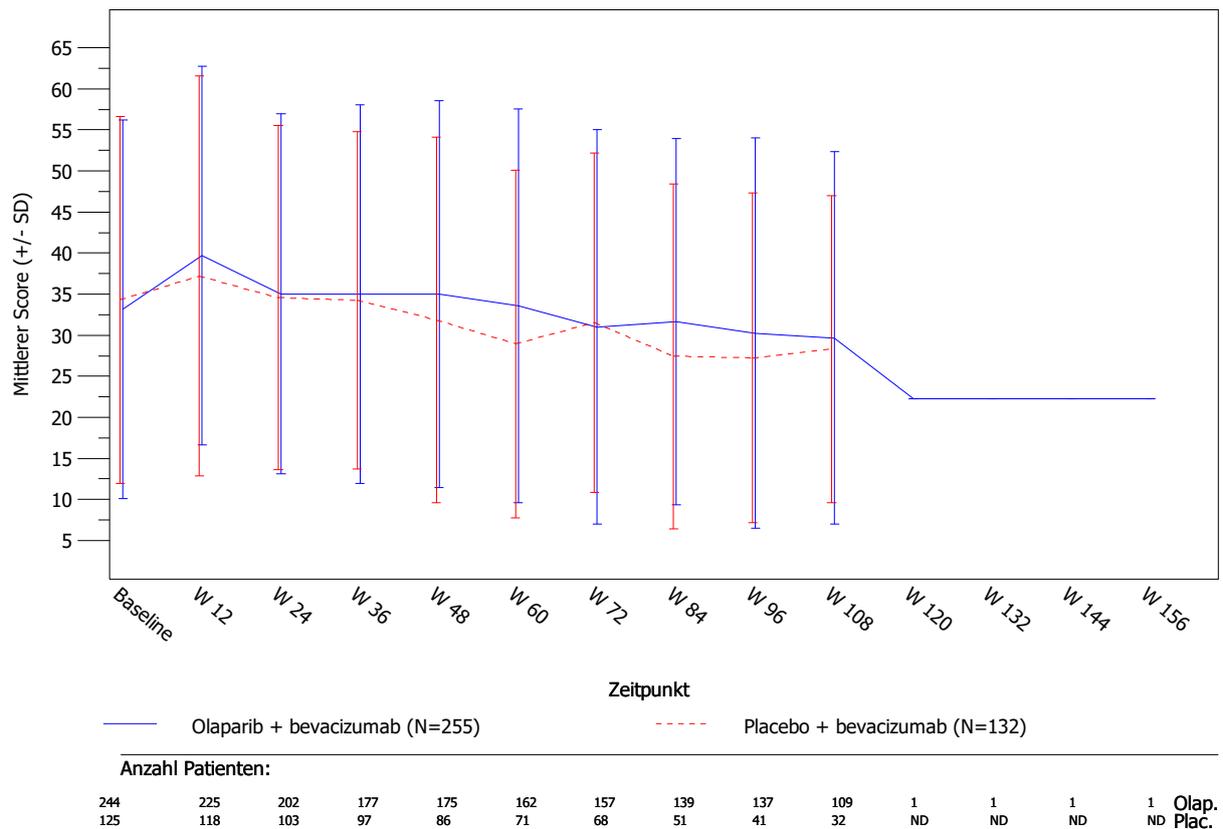


Abbildung 9: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full-Analysis-Set; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

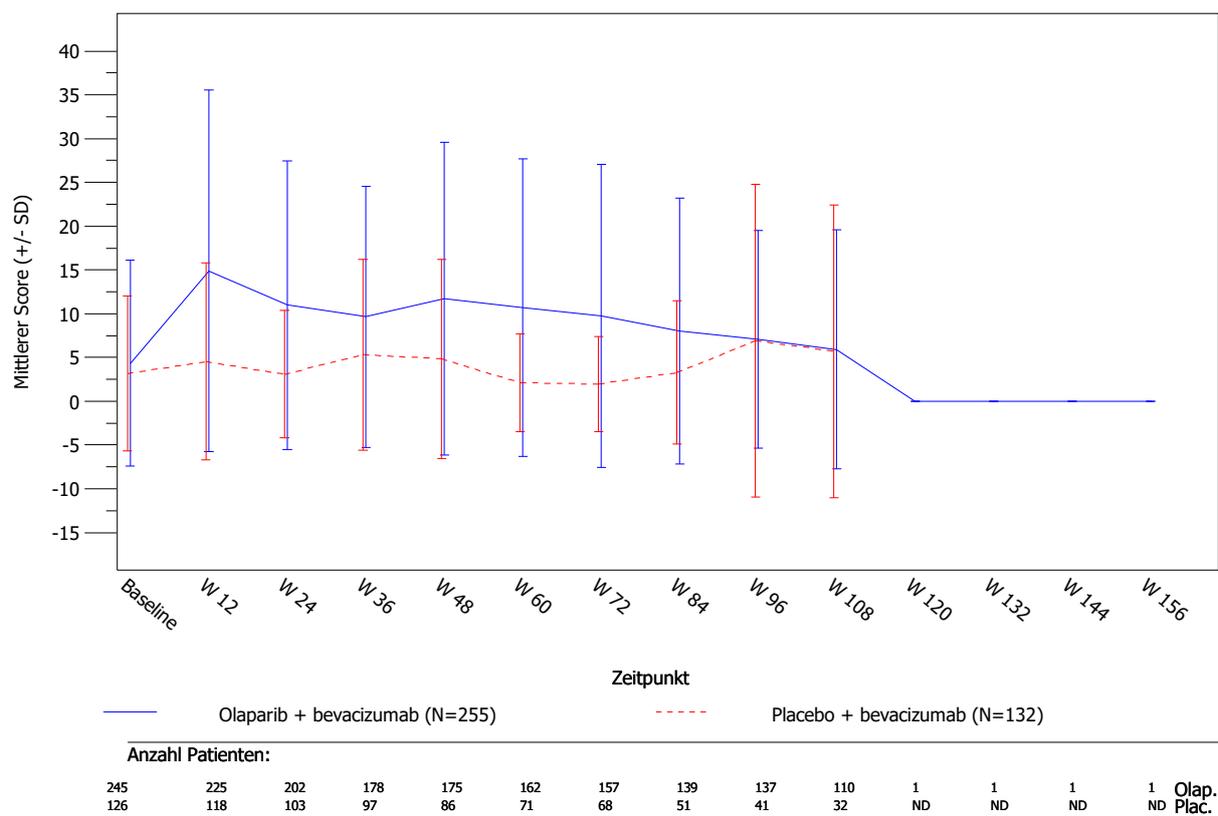


Abbildung 10: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full-Analysis-Set; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

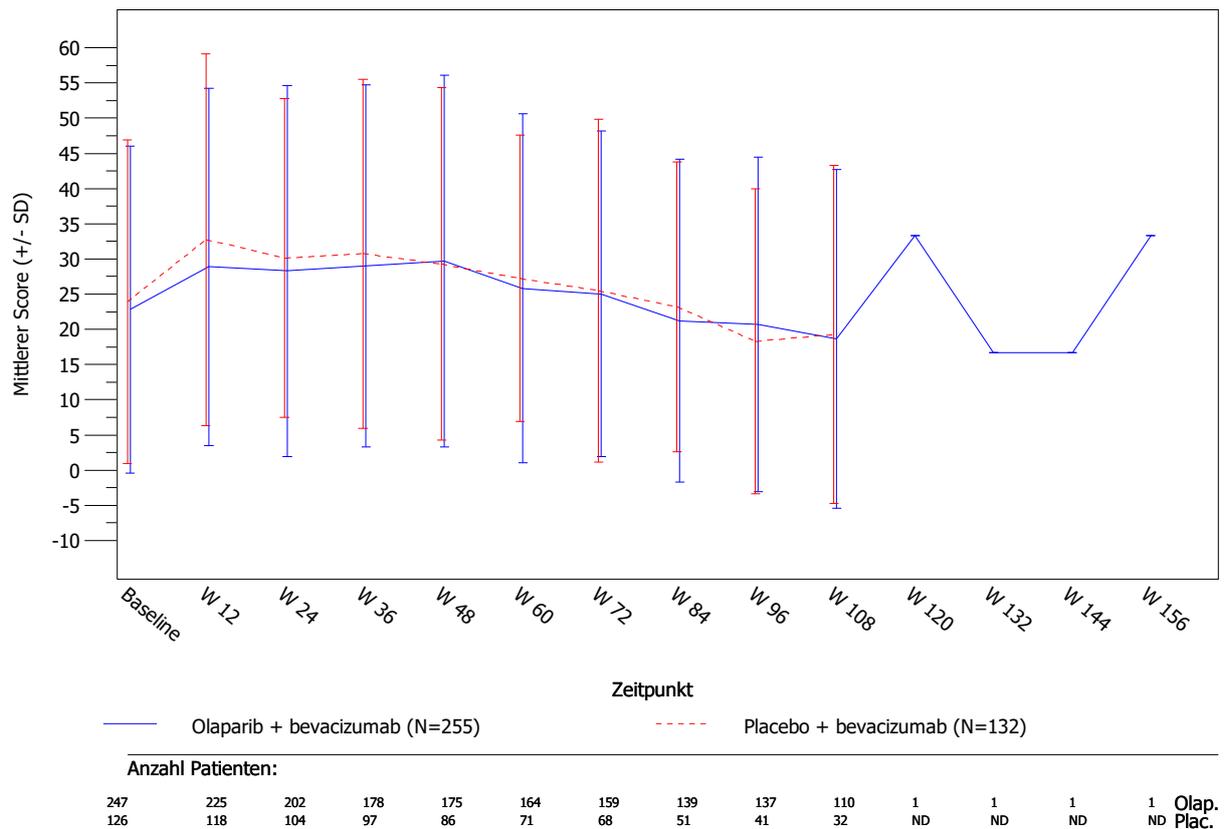


Abbildung 11: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full-Analysis-Set; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

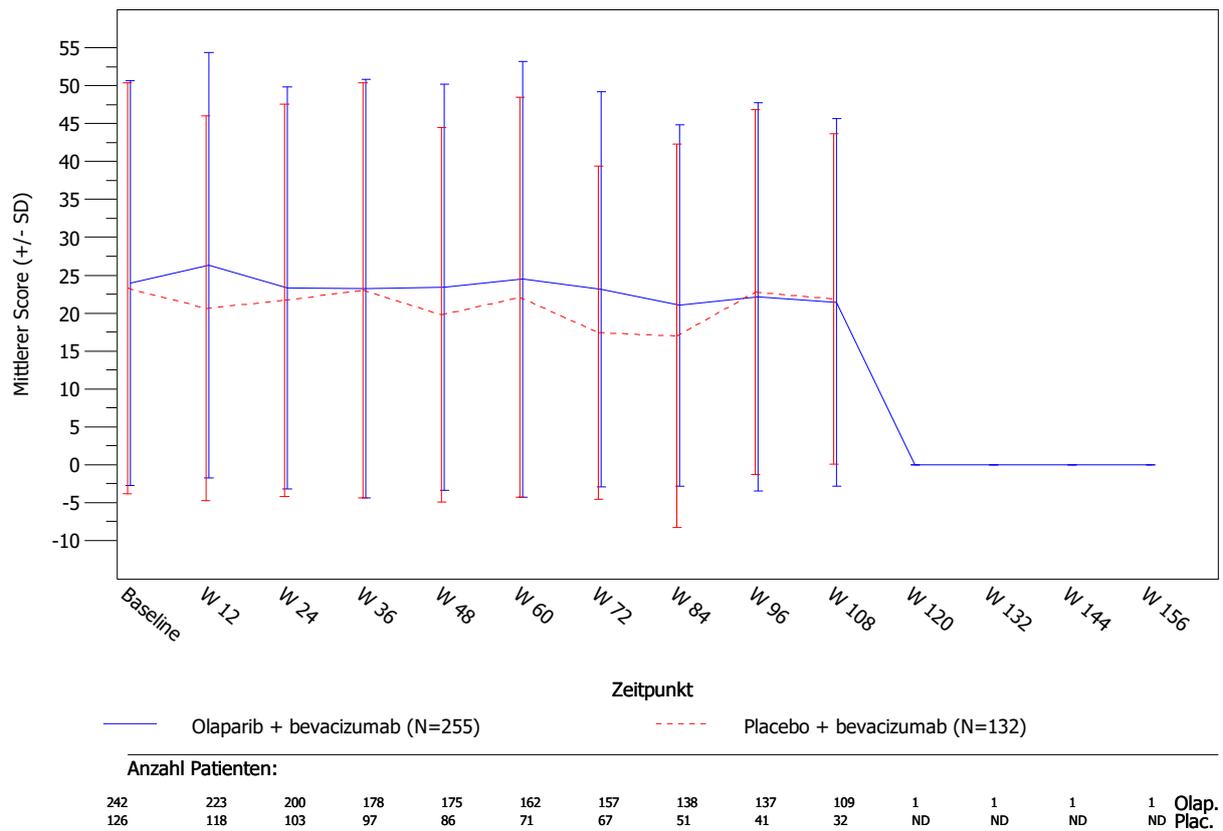


Abbildung 12: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full-Analysis-Set; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

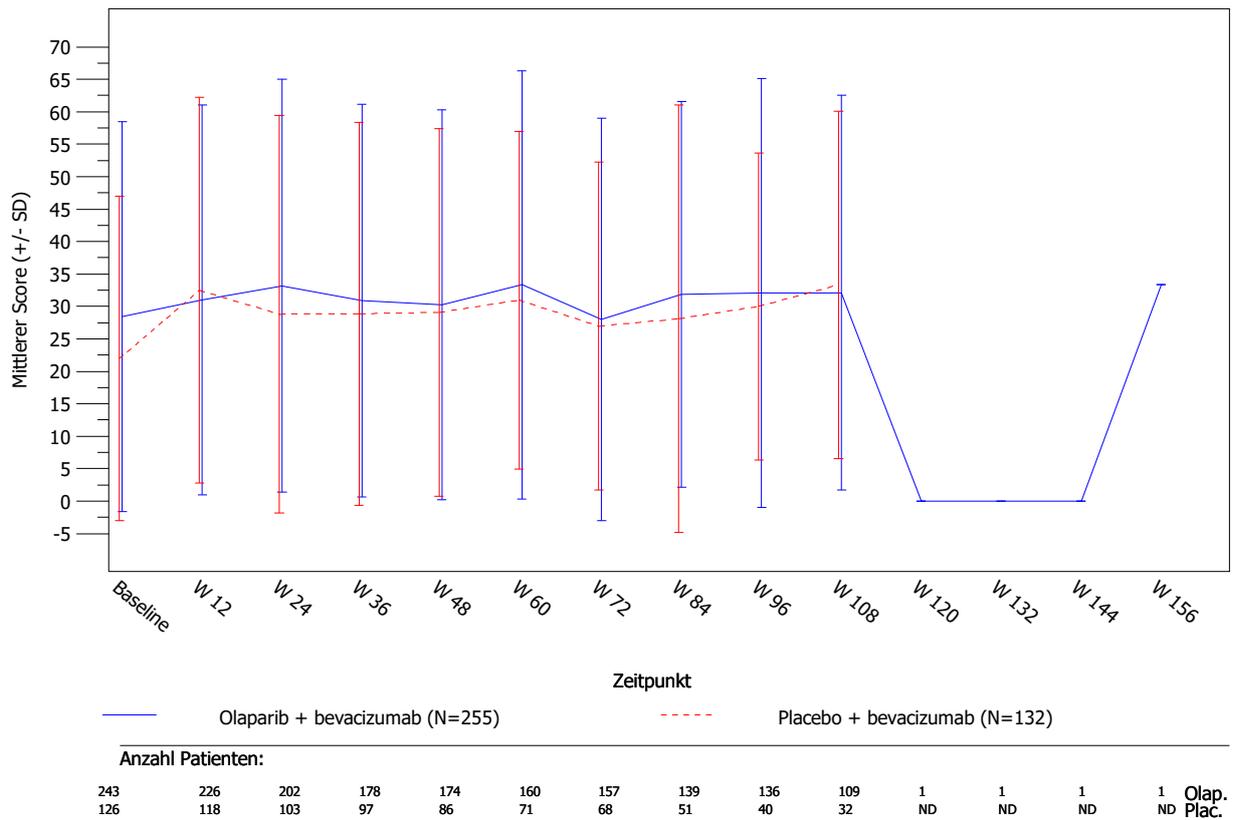


Abbildung 13: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full-Analysis-Set; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

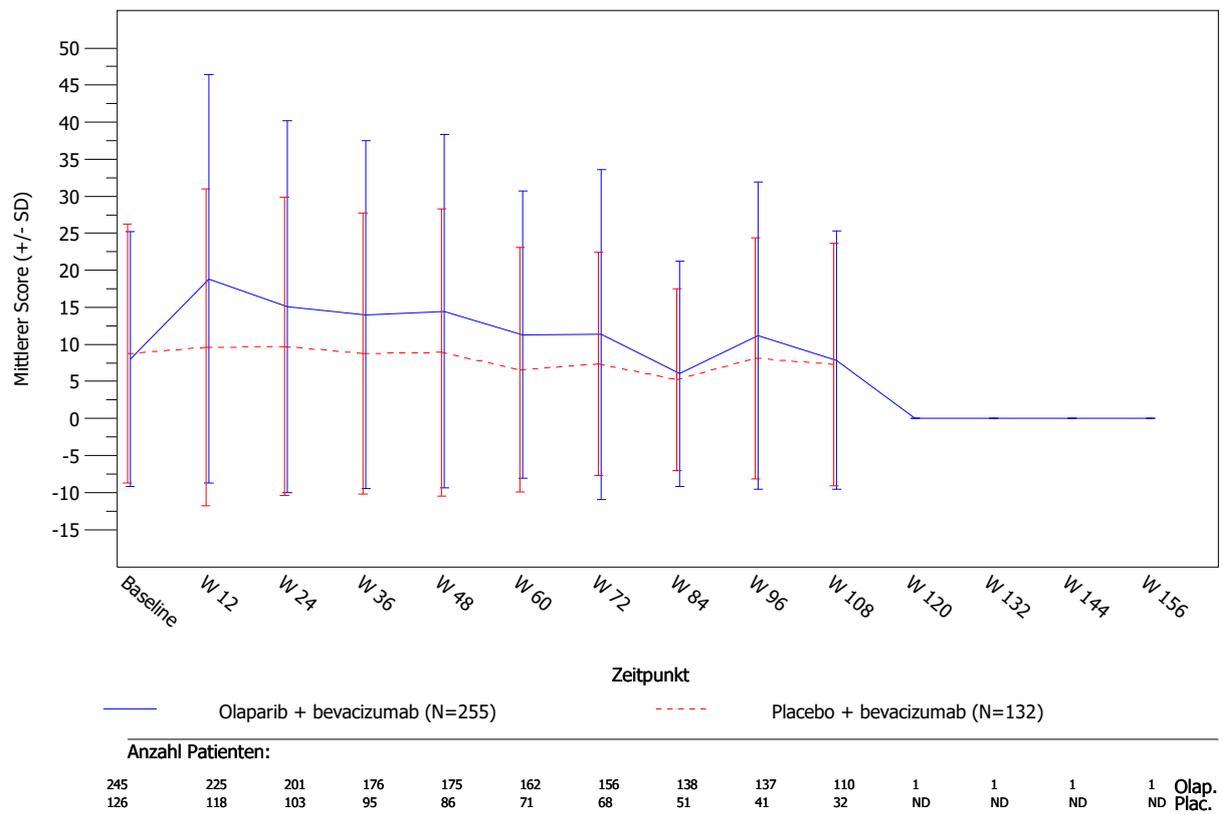


Abbildung 14: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full-Analysis-Set; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

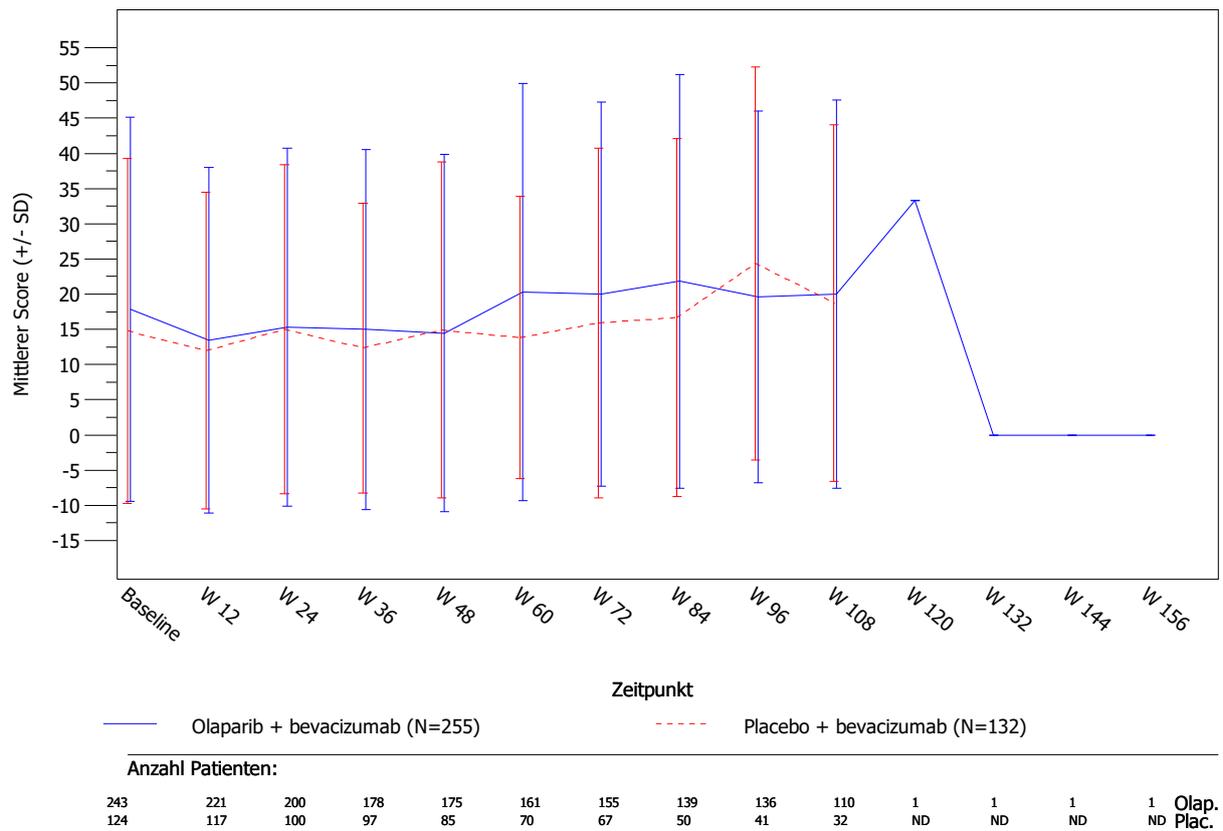


Abbildung 15: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full-Analysis-Set; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

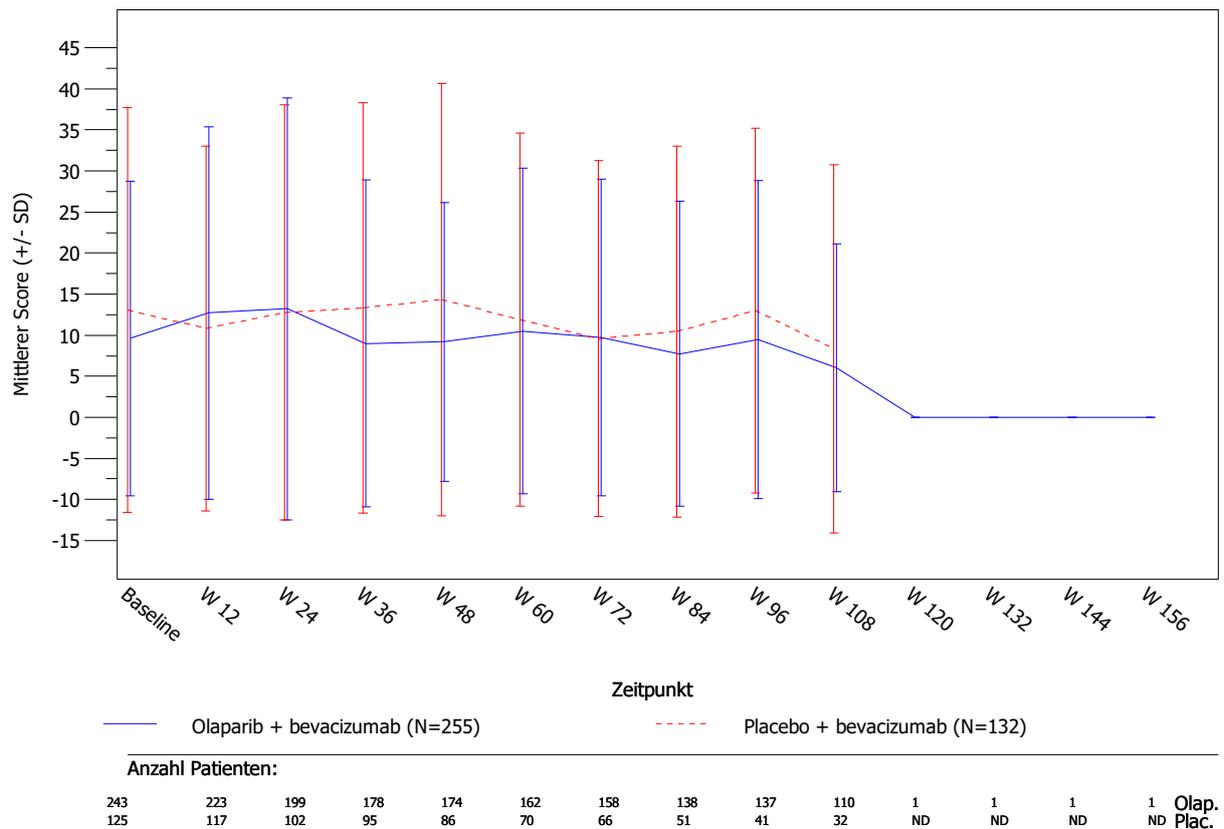


Abbildung 16: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full-Analysis-Set; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

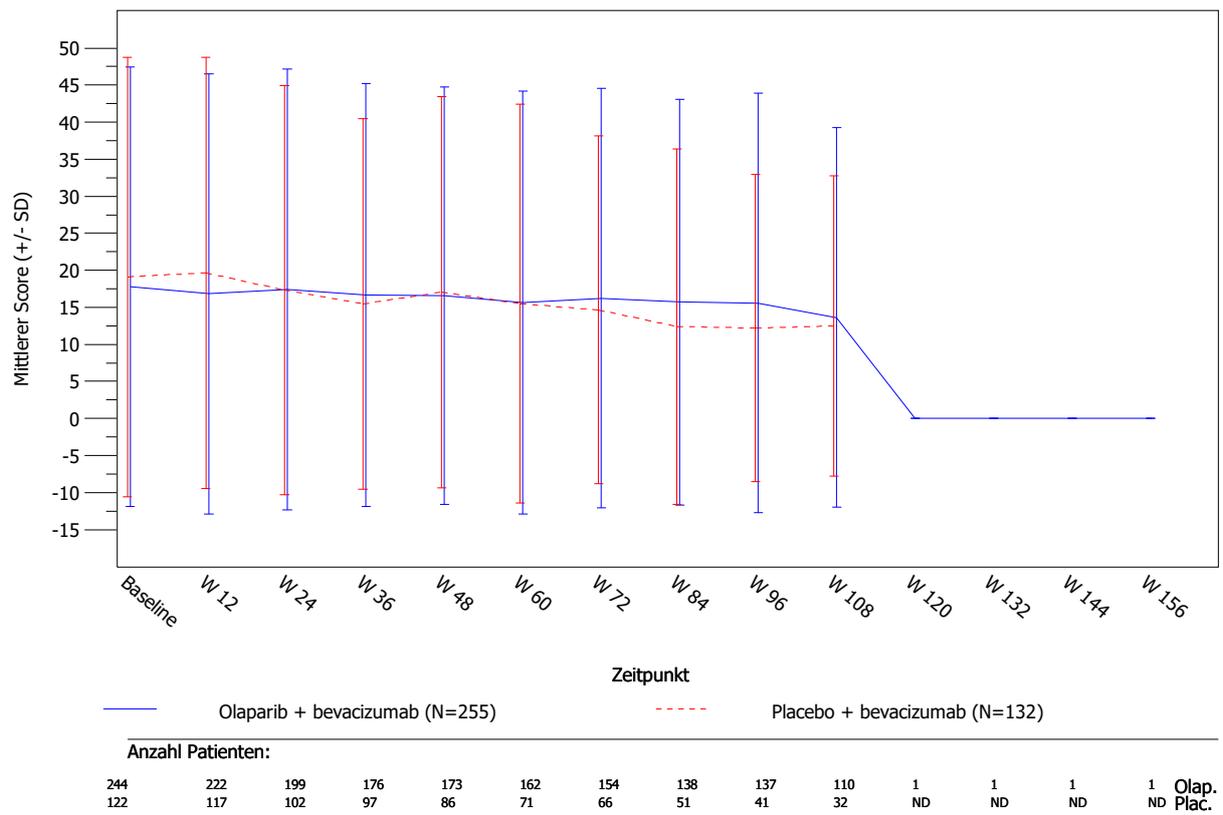


Abbildung 17: Mittelwert über die Zeit Skala Finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full-Analysis-Set; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

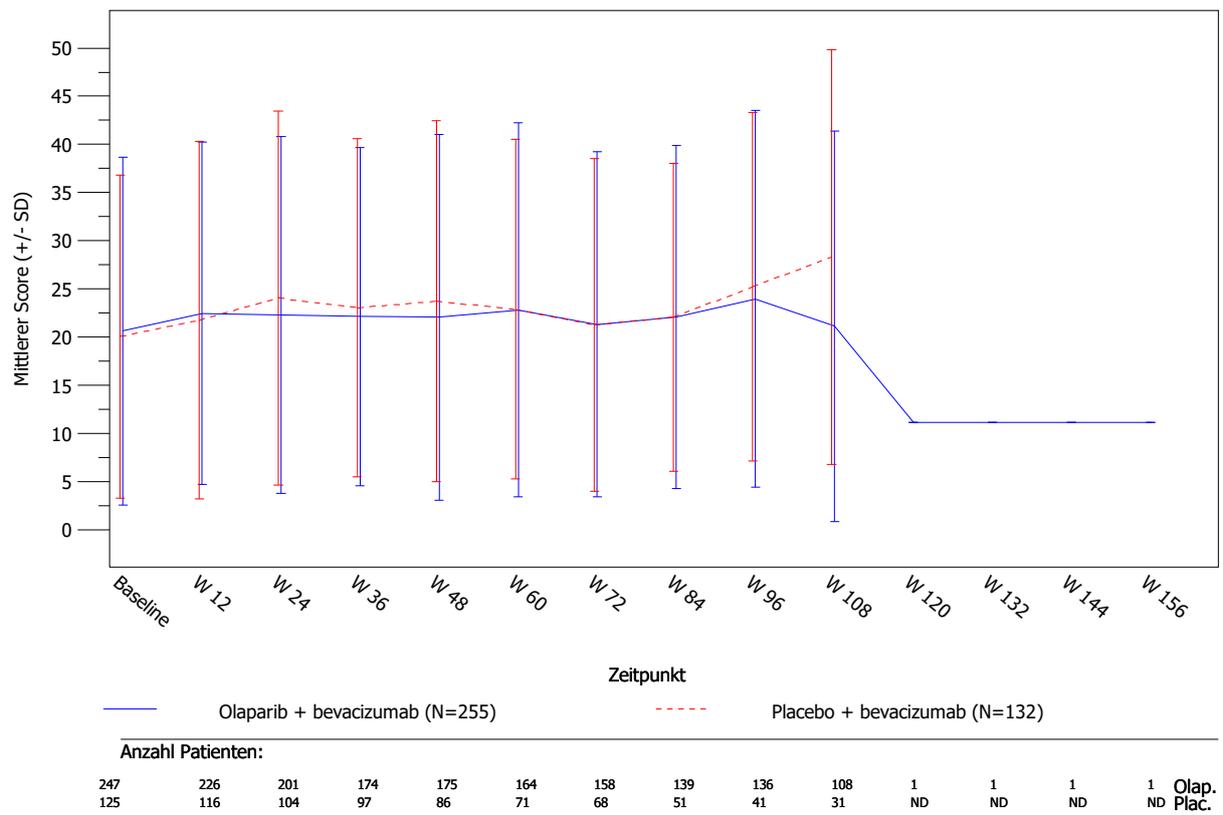


Abbildung 18: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Abdominale/gastrointestinale Symptome des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full-Analysis-Set; QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire and Ovarian Cancer Module

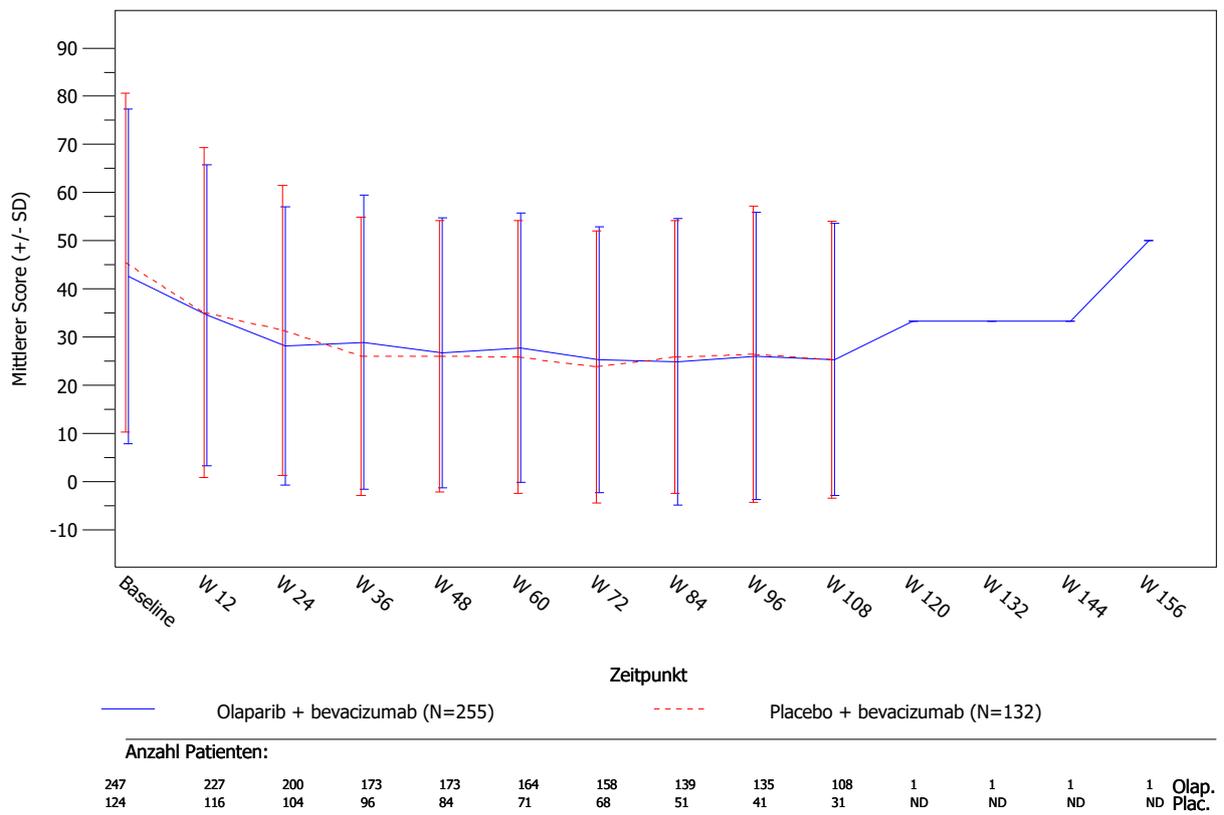


Abbildung 19: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Periphere Neuropathie des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full-Analysis-Set; QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire and Ovarian Cancer Module

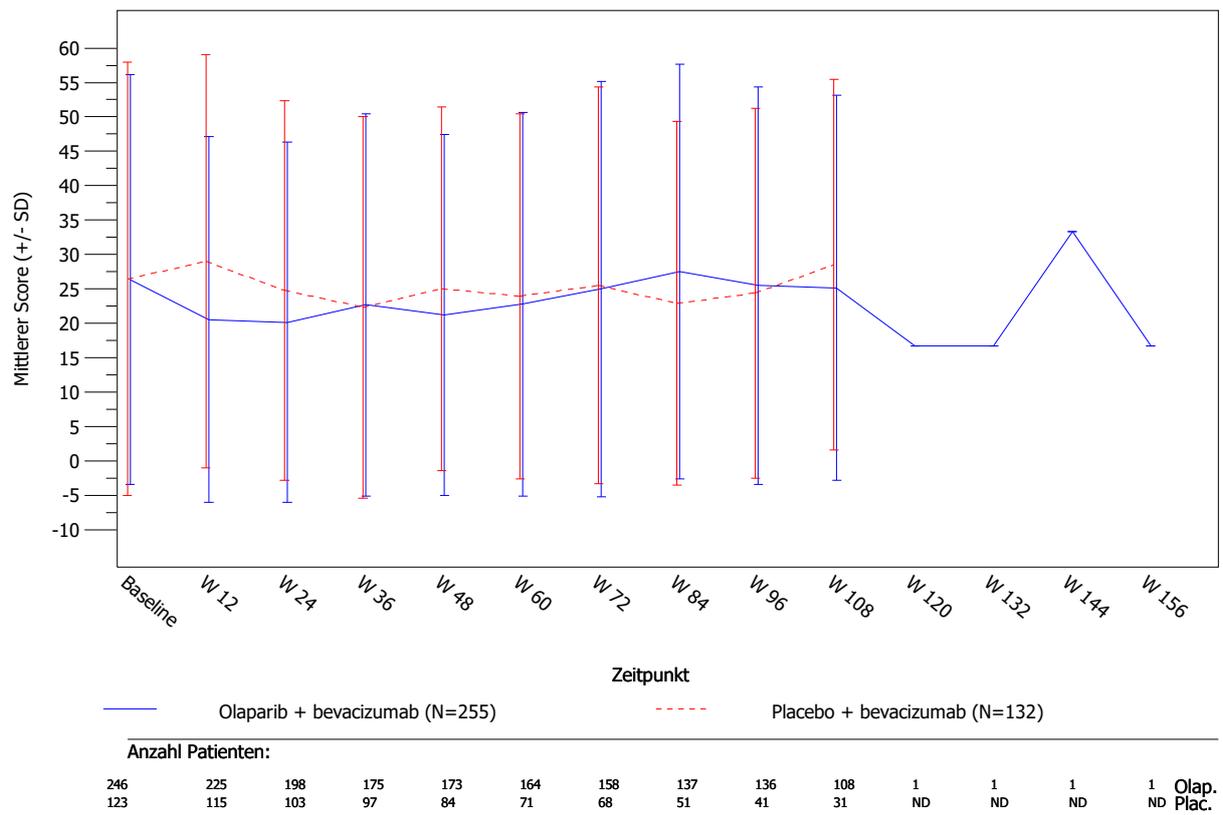


Abbildung 20: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Hormonelle Symptome des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full-Analysis-Set; QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire and Ovarian Cancer Module

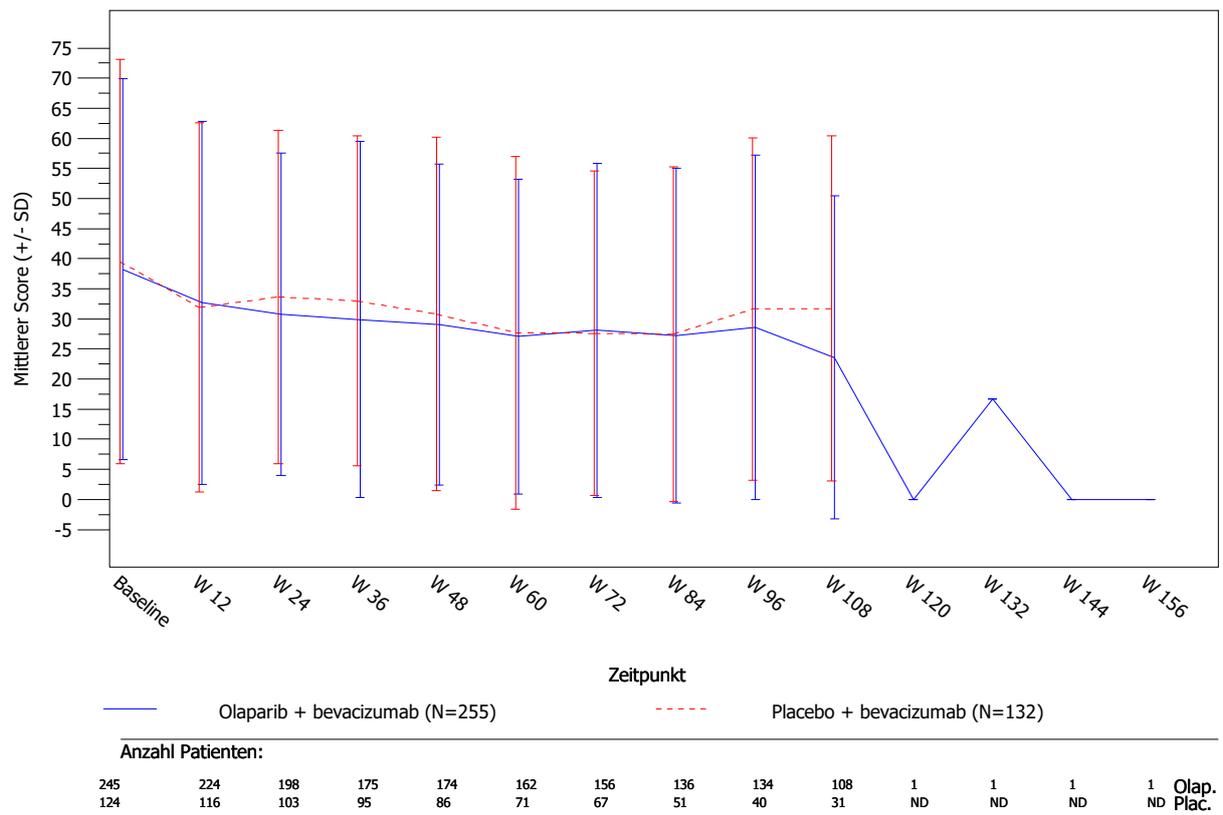


Abbildung 21: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Körperbild des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full-Analysis-Set; QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire and Ovarian Cancer Module

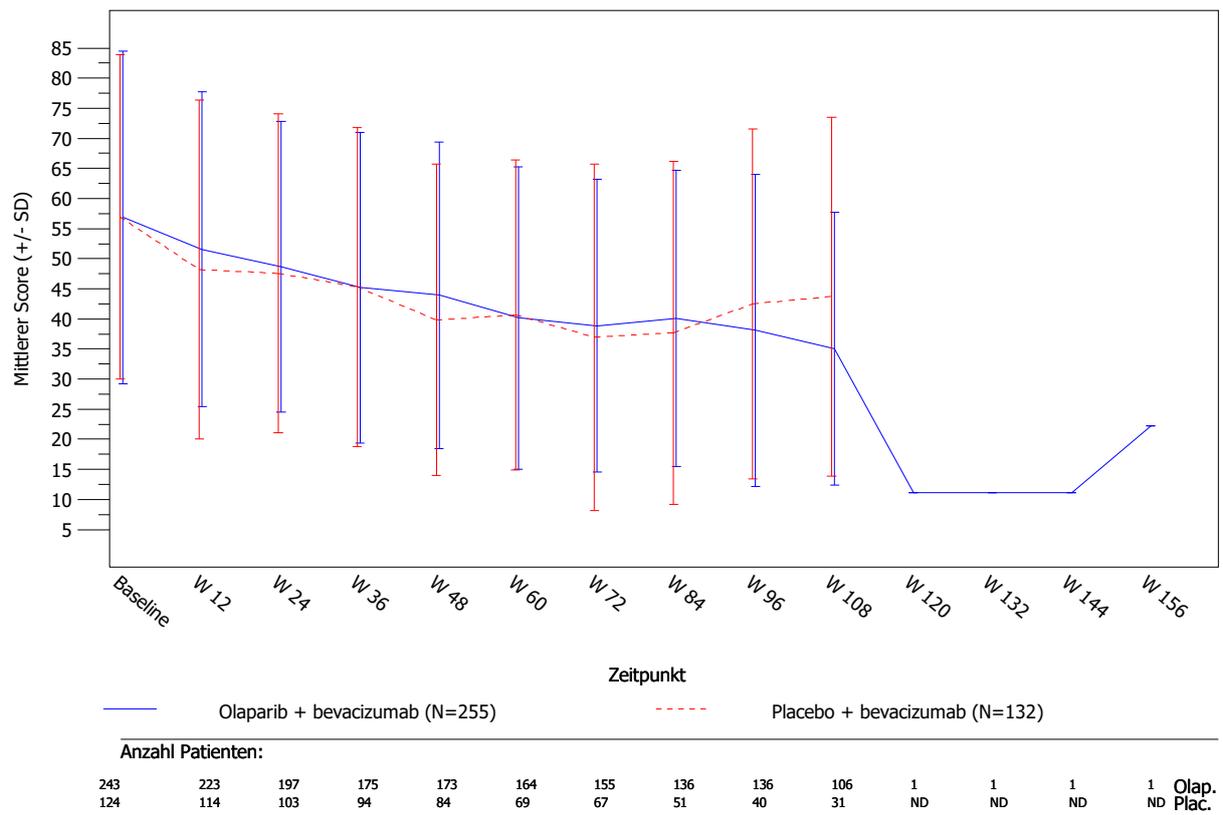


Abbildung 22: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Einstellung bezüglich Krankheit/Behandlung des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full-Analysis-Set; QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire and Ovarian Cancer Module

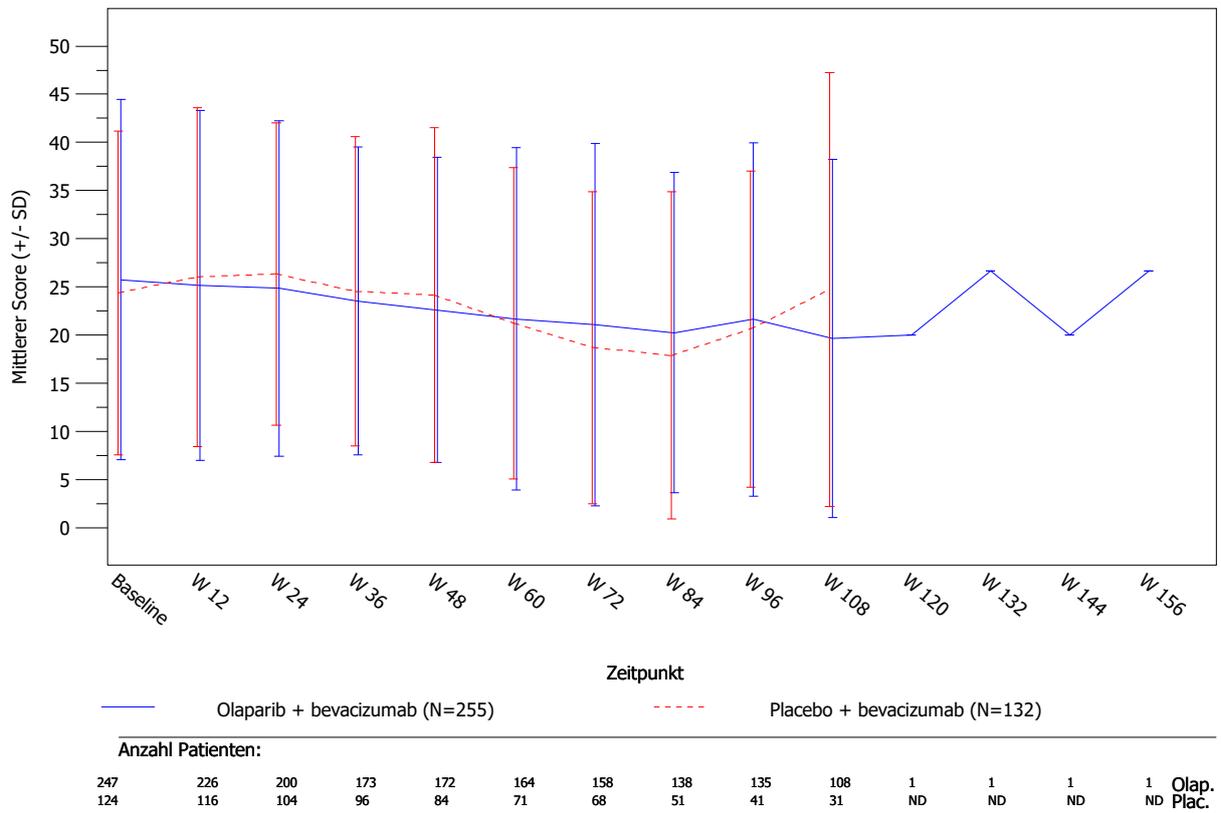


Abbildung 23: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Nebenwirkungen einer Chemotherapie des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full-Analysis-Set; QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire and Ovarian Cancer Module

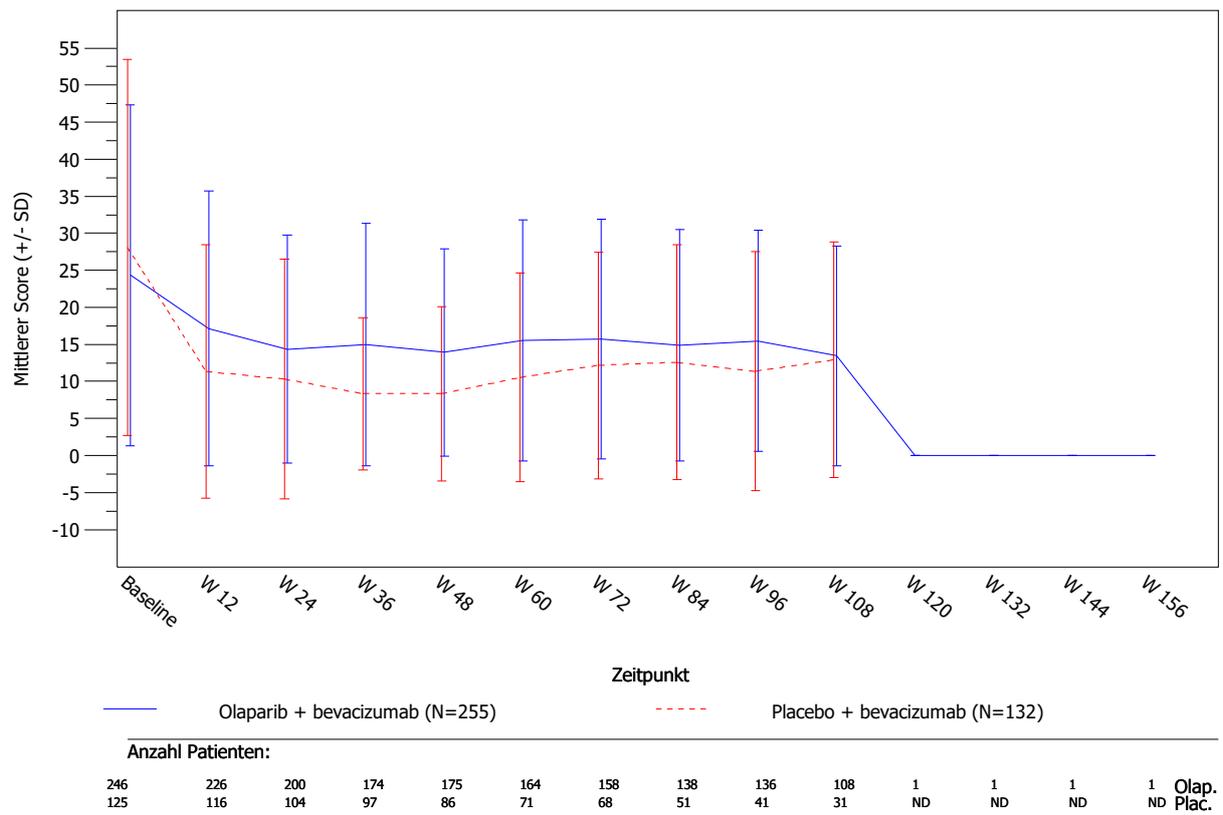


Abbildung 24: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Einzelfragen des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full-Analysis-Set; QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire and Ovarian Cancer Module

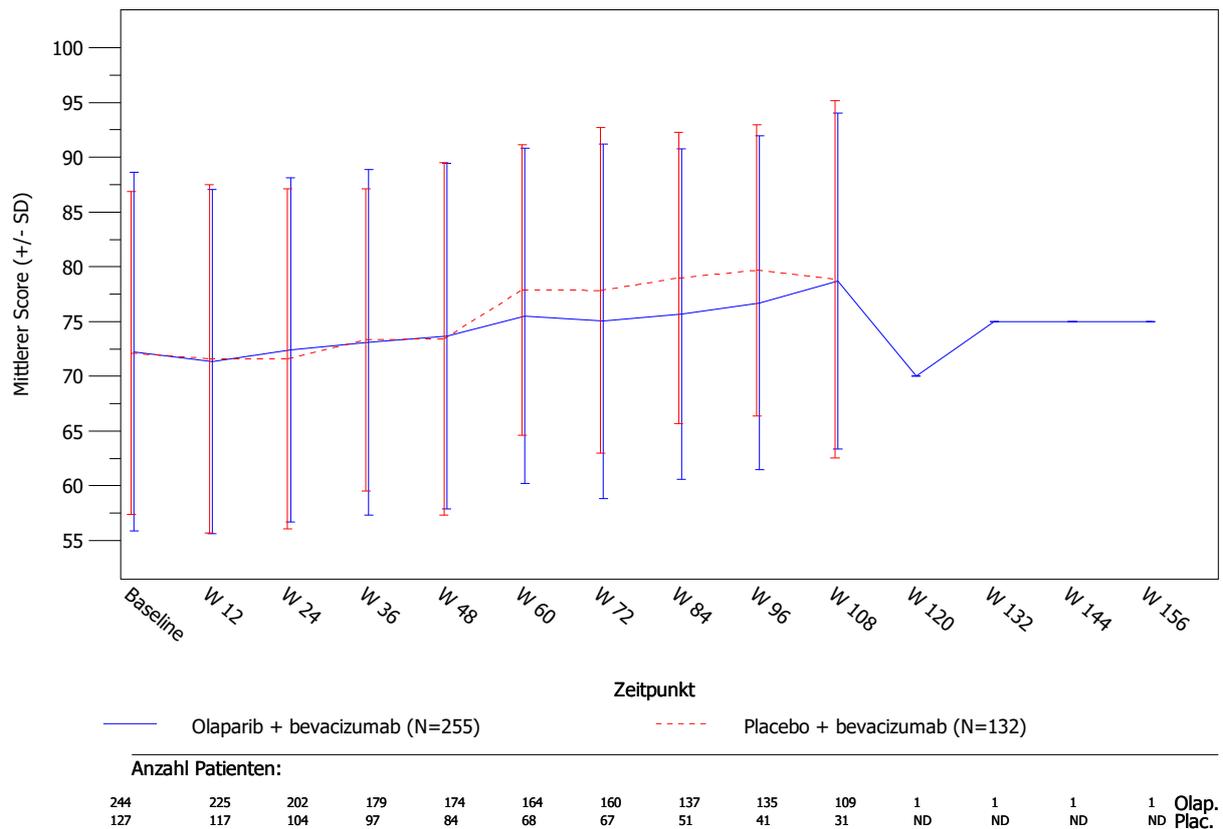


Abbildung 25: Mittelwert über die Zeit der EQ-5D VAS (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EQ-5D: EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FAS: Full-Analysis-Set, VAS: Visuelle Analogskala

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

#### 4.3.1.3.1.4.1 Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung

Tabelle 4-29: Ergebnisse für patientenberichtete Morbidität (Zeit bis zur Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	HR <sup>b</sup> [95%-KI] p-Wert
<b>EORTC QLQ-C30</b>							
Fatigue	255	199 (78,0)	5,6 [3,1; 6,0]	132	98 (74,2)	5,7 [5,5; 11,1]	1,10 [0,86; 1,41] 0,4815
Übelkeit und Erbrechen	255	178 (69,8)	5,8 [5,6; 8,7]	132	70 (53,0)	19,2 [12,7; 23,5]	<b>1,81</b> <b>[1,37; 2,42]</b> <b>&lt;0,0001</b>
Schmerzen	255	183 (71,8)	5,8 [5,6; 8,3]	132	95 (72,0)	5,6 [3,0; 8,1]	0,92 [0,72; 1,19] 0,5505
Dyspnoe	255	125 (49,0)	20,7 [16,0; 52,5]	132	67 (50,8)	18,7 [12,3; 24,9]	0,92 [0,68; 1,25] 0,5796
Schlaflosigkeit	255	159 (62,4)	11,3 [8,4; 14,0]	132	91 (68,9)	8,3 [5,6; 11,1]	<b>0,73</b> <b>[0,56; 0,95]</b> <b>0,0185</b>
Appetitverlust	255	146 (57,3)	13,6 [11,1; 22,1]	132	65 (49,2)	22,3 [16,6; 28,7]	<b>1,42</b> <b>[1,06; 1,92]</b> <b>0,0227</b>
Verstopfung	255	133 (52,2)	19,9 [16,6; 23,4]	132	69 (52,3)	19,7 [14,0; 22,3]	1,03 [0,77; 1,39] 0,8313
Diarrhö	255	124 (48,6)	24,0 [16,6; 25,9]	132	58 (43,9)	23,5 [19,9; 35,0]	1,15 [0,84; 1,58] 0,4093
Finanzielle Schwierigkeiten	255	77 (30,2)	38,4 [38,4; NE]	132	48 (36,4)	NE [NE; NE]	0,72 [0,50; 1,04] 0,0709

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

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	HR <sup>b</sup> [95%-KI] p-Wert
<b>EORTC QLQ-OV28</b>							
Abdominale/ gastrointestinale Symptome	255	169 (66,3)	11,1 [8,3; 14,0]	132	89 (67,4)	8,3 [5,7; 11,3]	0,88 [0,68; 1,15] 0,3509
Periphere Neuropathie	255	114 (44,7)	25,3 [18,6; NE]	132	58 (43,9)	23 [12,7; NE]	0,93 [0,68; 1,29] 0,6541
Hormonelle Symptome	255	135 (52,9)	19,1 [14,3; 24,2]	132	76 (57,6)	11,3 [5,6; 19,1]	<b>0,75</b> <b>[0,56; 0,996]</b> <b>0,0462</b>
Körperbild	255	126 (49,4)	21,9 [12,7; NE]	132	71 (53,8)	18,7 [11,5; 25,1]	0,93 [0,70; 1,26] 0,6383
Einstellung bezüglich Krankheit/ Behandlung	255	134 (52,5)	12,2 [8,3; 24,1]	132	65 (49,2)	17,5 [11,2; NE]	1,15 [0,86; 1,57] 0,3624
Nebenwirkungen einer Chemotherapie	255	135 (52,9)	17,9 [12,0; 24,6]	132	82 (62,1)	11,1 [8,3; 16,6]	<b>0,75</b> <b>[0,57; 0,997]</b> <b>0,0450</b>
Einzelfragen	255	127 (49,8)	21,9 [16,6; 25,7]	132	64 (48,5)	19,4 [16,4; NE]	1,01 [0,75; 1,38] 0,9536
<b>EQ-5D</b>							
VAS (MID=10)	255	156 (61,2)	11,1 [8,3; 13,9]	132	78 (59,1)	16,4 [9,6; 21,9]	1,15 [0,87; 1,52] 0,3464
VAS (MID=7, Sensitivitäts- analyse)	255	156 (61,2)	11,1 [8,3; 13,9]	132	78 (59,1)	16,4 [9,6; 21,9]	1,15 [0,88; 1,52] 0,3326

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	HR <sup>b</sup> [95%-KI] p-Wert
Datenstand: 22.03.2020 Analyse-Set: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status). a: Kaplan-Meier-Methode. b: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung. Quelle: [1] BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EQ-5D: EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, ITT: Intention to Treat, KI: Konfidenzintervall, MID: Minimale klinisch relevante Veränderung, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis, NE: Nicht erreicht, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire and Ovarian Cancer Module, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, tBRCA: Tumor-BRCA, VAS: Visuelle Analogskala, vs.: Versus							

### ***EORTC QLQ-C30***

Für die Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigten sich hinsichtlich der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte die folgenden Ergebnisse.

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 zeigte sich für das Symptom Übelkeit und Erbrechen hinsichtlich der Zeit bis Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 1,81 [1,37; 2,42],  $p < 0,0001$ ). Im Olaparib+Bevacizumab-Arm verschlechterte sich das Symptom Übelkeit und Erbrechen um mindestens 10 Punkte bei 69,8% der Patientinnen, im Placebo+Bevacizumab-Arm bei 53,0% der Patientinnen. Der Median lag im Behandlungsarm bei 5,8 Monaten. Im Vergleichsarm lag der Median bei 19,2 Monaten.

Für das Symptom Appetitverlust zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 1,42 [1,06; 1,92],  $p = 0,0227$ ). Im Olaparib+Bevacizumab-Arm verschlechterte sich das Symptom Appetitverlust um mindestens 10 Punkte bei 57,3% der Patientinnen, im Placebo+Bevacizumab-Arm bei 49,2% der Patientinnen. Der Median lag im Behandlungsarm bei 13,6 Monaten. Im Vergleichsarm lag der Median bei 22,3 Monaten.

Hinsichtlich des Symptoms Schlaflosigkeit zeigte sich hingegen ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 0,73 [0,56; 0,95],  $p = 0,0185$ ). Im Olaparib+Bevacizumab-Arm verschlechterte sich das Symptom Schlaflosigkeit bei 62,4% der Patientinnen, im Placebo+Bevacizumab-Arm bei 68,9% der Patientinnen. Der Median lag im Behandlungsarm bei 11,3 Monaten. Im Vergleichsarm lag der Median bei 8,3 Monaten.

Für alle anderen Symptome des EORTC QLQ-C30 (Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe, Verstopfung, Diarrhö, Finanzielle Schwierigkeiten) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Olaparib+Bevacizumab und Placebo+Bevacizumab.

In Abbildung 26 bis Abbildung 34 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Symptome des EORTC QLQ-C30 dargestellt.

### ***EORTC QLQ-OV28***

Für die Symptomskalen des krankheitsspezifischen Moduls EORTC QLQ-OV28 zeigten sich hinsichtlich der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte die folgenden Ergebnisse.

Für den Fragebogen EORTC QLQ-OV28 zeigte sich für die Skala Hormonelle Symptome ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 0,75 [0,56; 0,996],  $p=0,0462$ ). Im Olaparib+Bevacizumab-Arm verschlechterten sich Hormonelle Symptome um mindestens 10 Punkte bei 52,9% der Patientinnen, im Placebo+Bevacizumab-Arm bei 57,6% der Patientinnen. Die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung lag im Behandlungsarm bei 19,1 Monaten. Im Vergleichsarm lag der Median bei 11,3 Monaten.

Für die Skala Nebenwirkungen einer Chemotherapie zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil durch Olaparib+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 0,75 [0,57; 0,997],  $p=0,0450$ ). Im Olaparib+Bevacizumab-Arm verschlechterte sich die Symptomskala Nebenwirkungen einer Chemotherapie bei 52,9% der Patientinnen, im Placebo+Bevacizumab-Arm bei 62,1% der Patientinnen um mindestens 10 Punkte. Der Median lag im Behandlungsarm bei 17,9 Monaten. Im Vergleichsarm lag der Median bei 11,1 Monaten.

Für alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-OV28 (Abdominale/gastrointestinale Symptome, Periphere Neuropathie, Körperbild, Einstellung bezüglich Krankheit/Behandlung, Einzelfragen) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Olaparib+Bevacizumab und Placebo+Bevacizumab hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte.

In Abbildung 35 bis Abbildung 41 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Skalen des EORTC QLQ-OV28 dargestellt.

### ***EQ-5D VAS***

Für die EQ-5D VAS zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Sensitivitätsanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung des EQ-5D VAS um mindestens 7 Punkte) bestätigte das Ergebnis.

In Abbildung 42 und Abbildung 43 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die EQ-5D VAS für die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte und um mindestens 7 Punkte (Sensitivitätsanalyse) dargestellt.

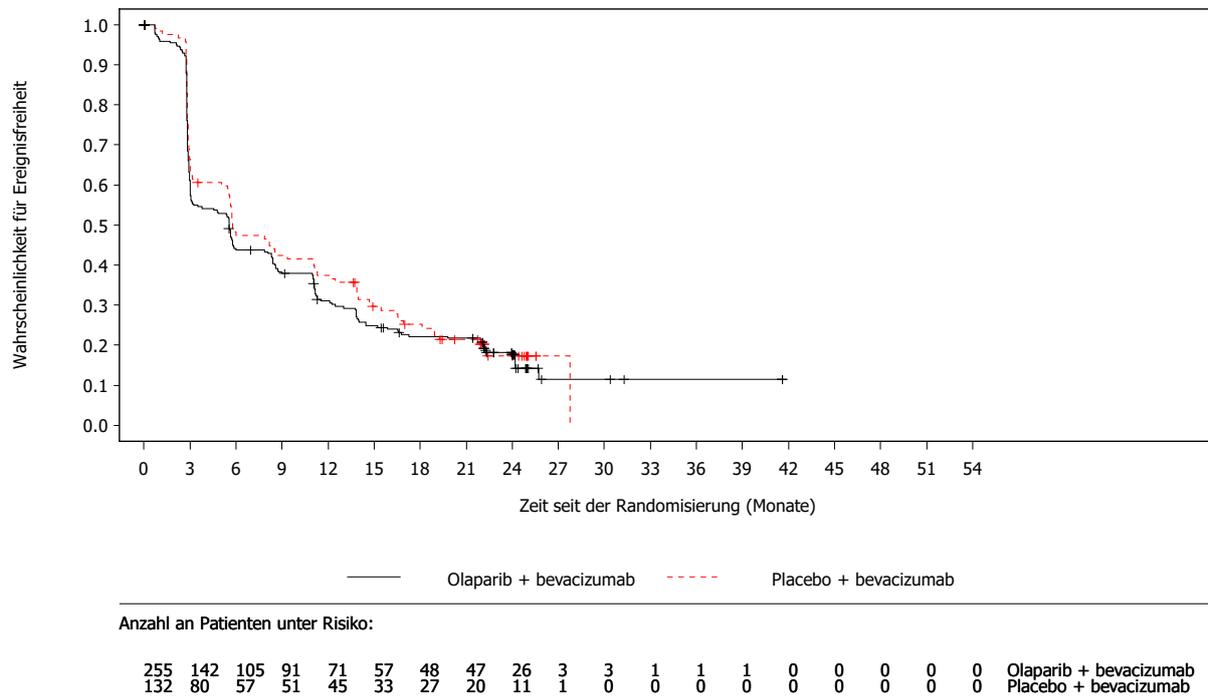


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

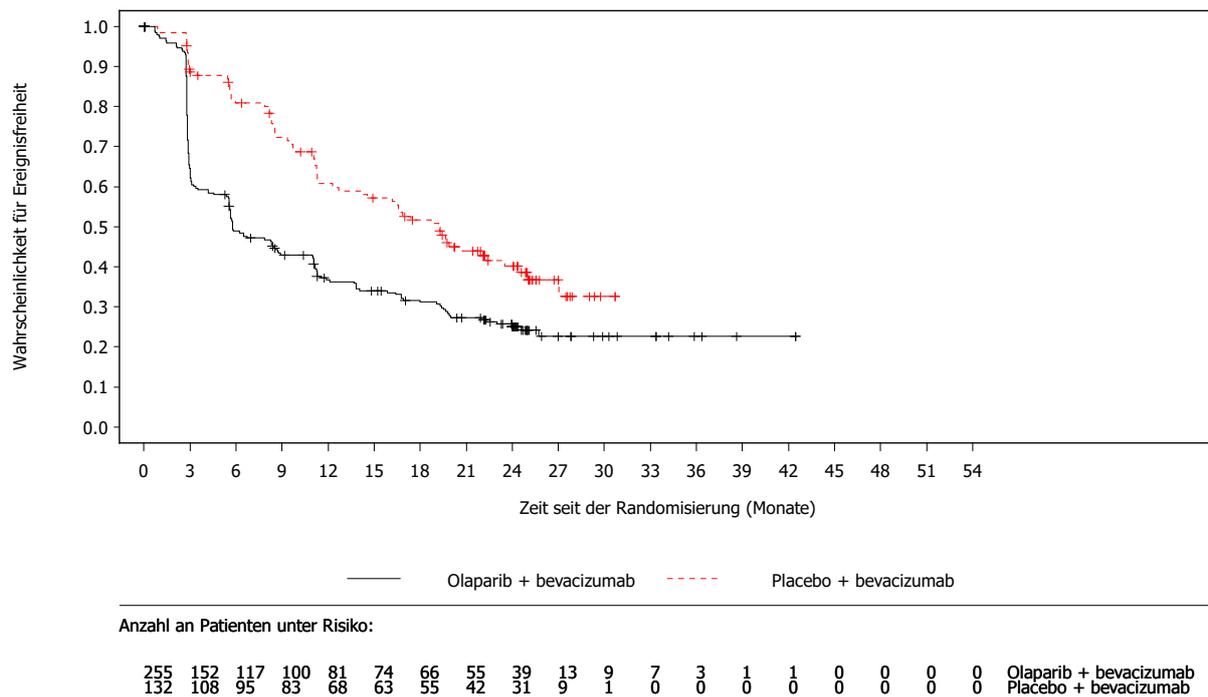


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

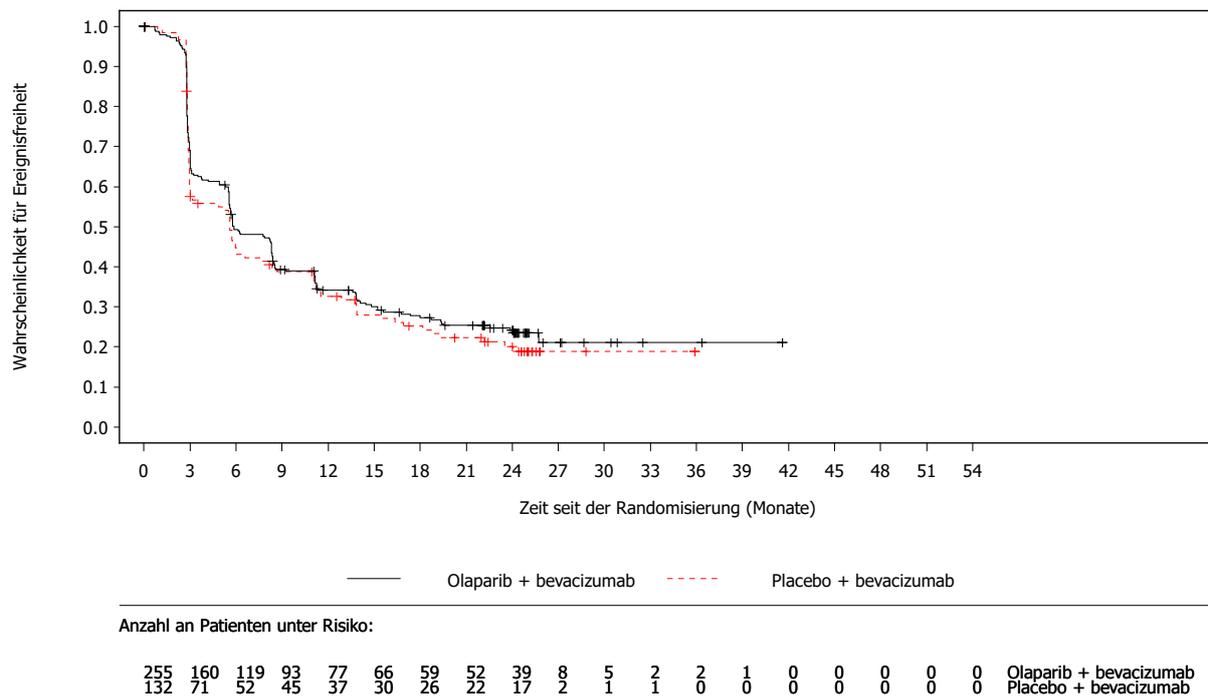


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

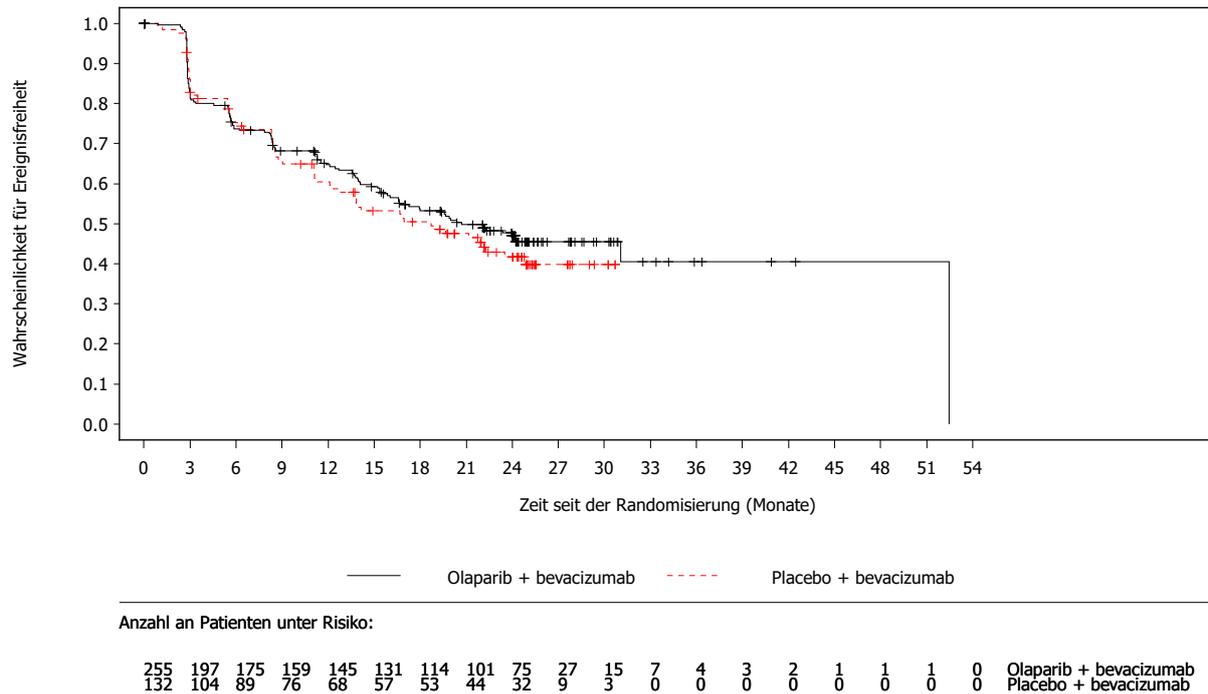


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

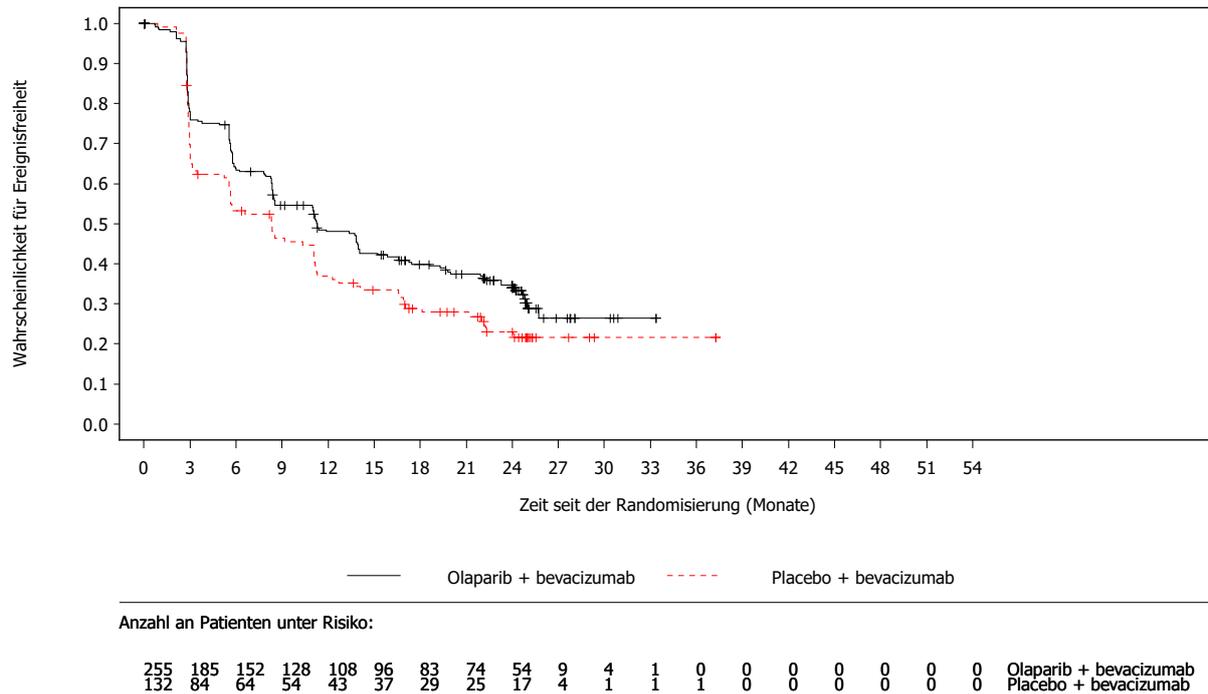


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

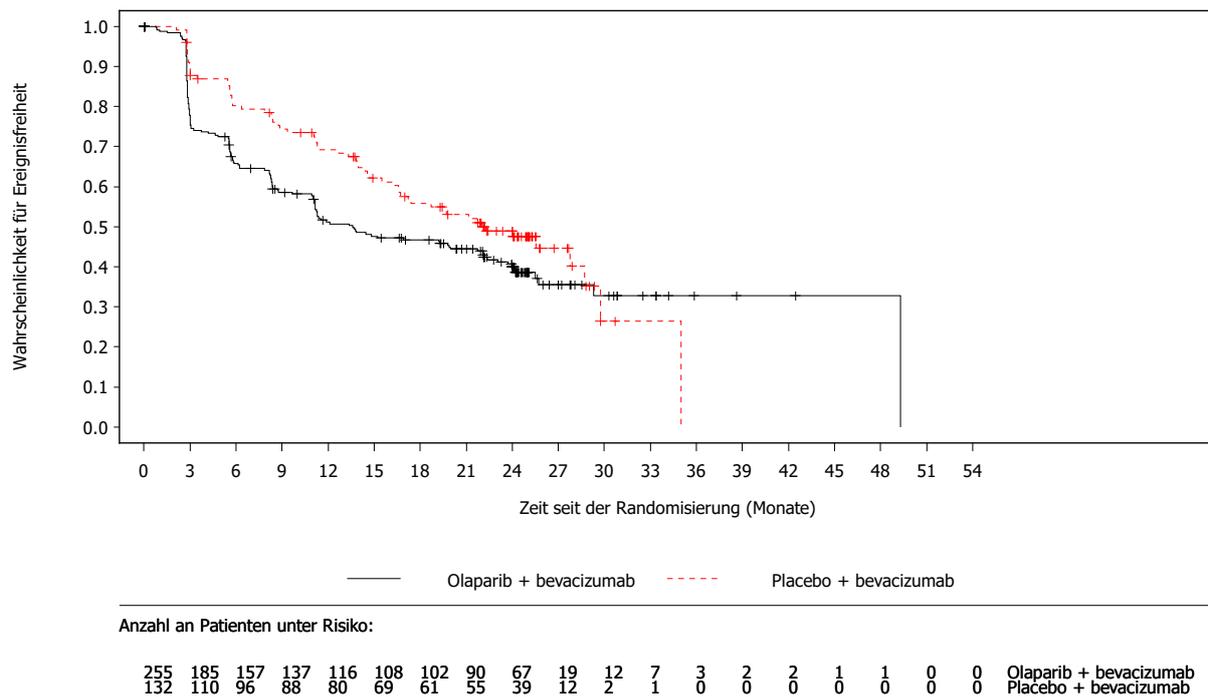


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

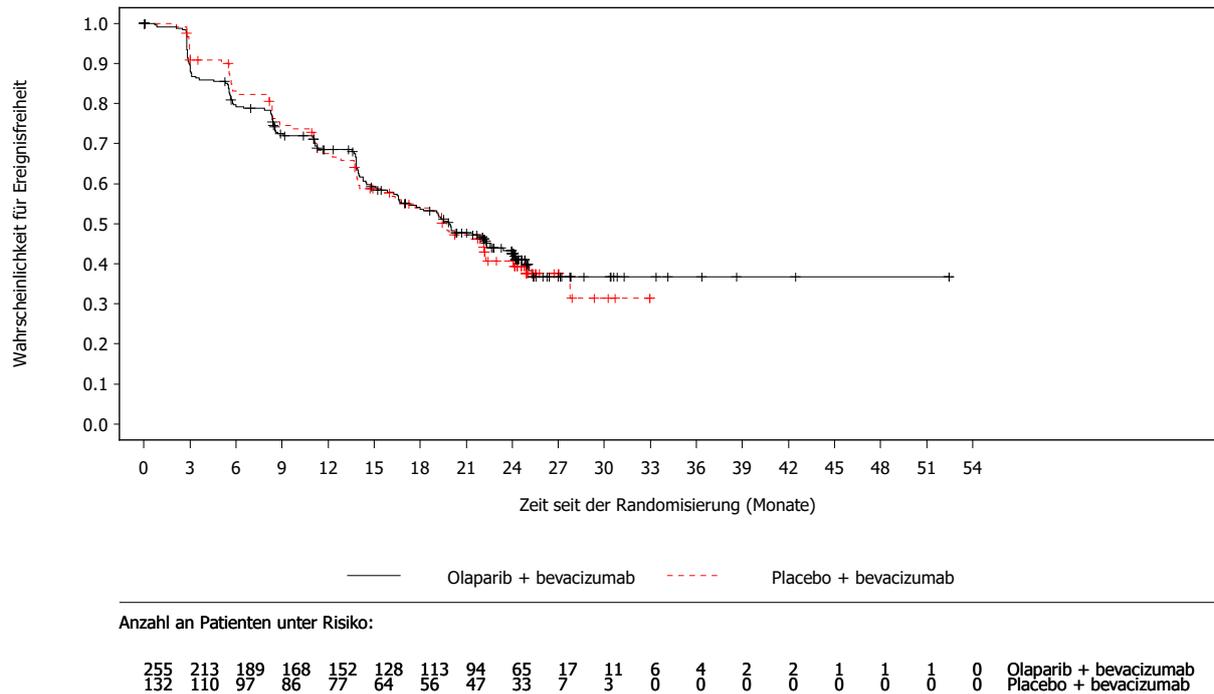


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

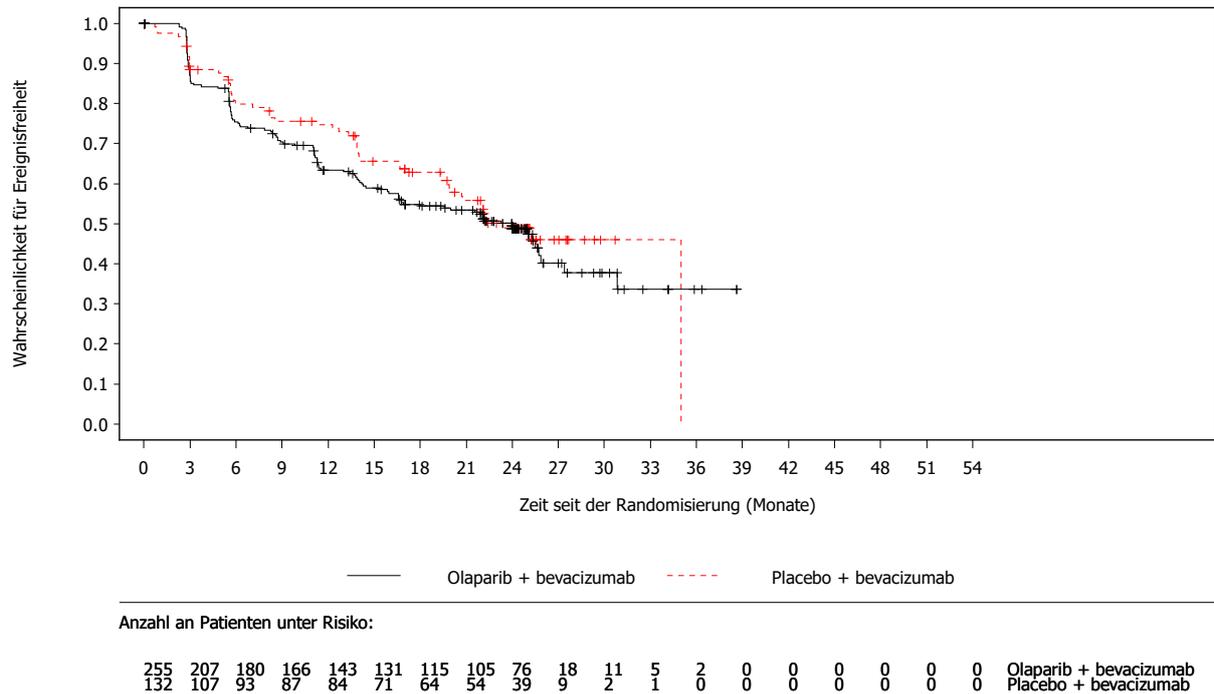


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

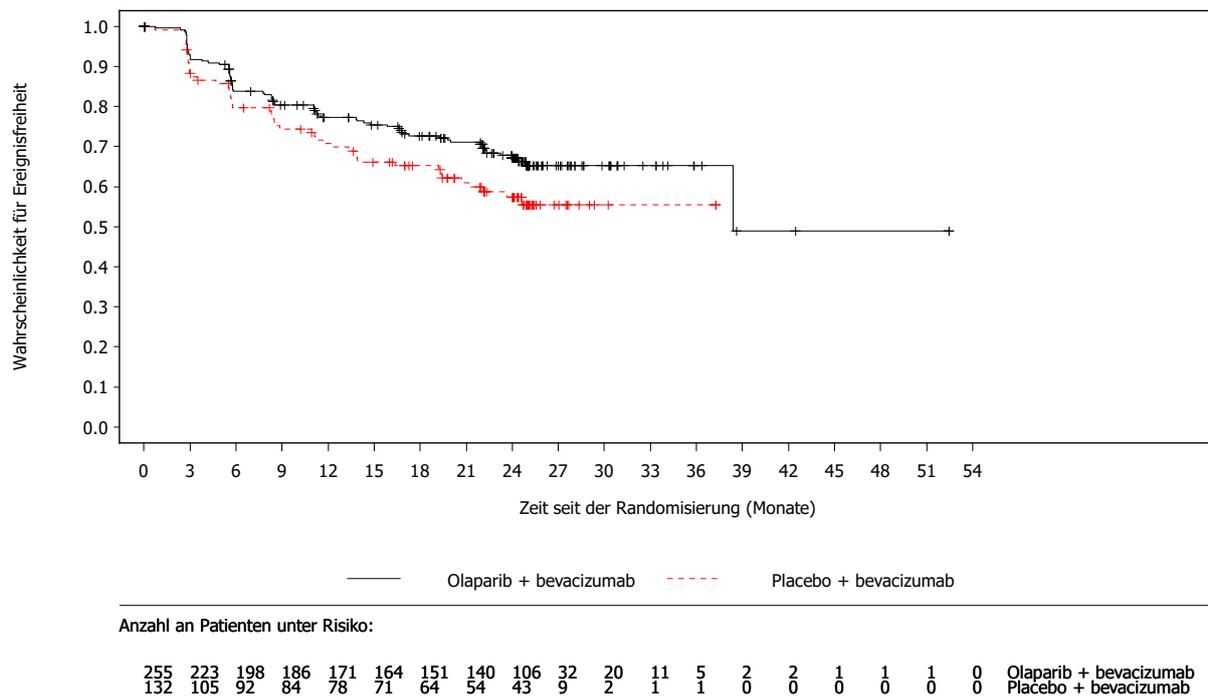


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für die Skala Finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

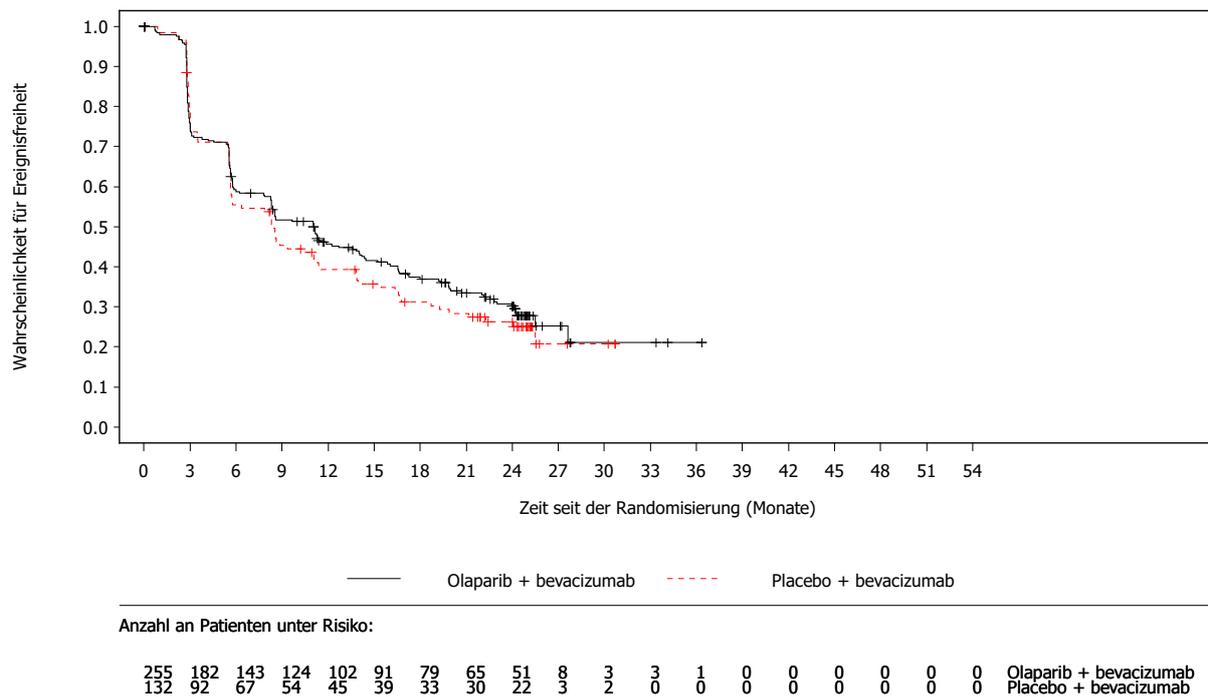


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Abdominale/gastrointestinale Symptome des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire and Ovarian Cancer Module

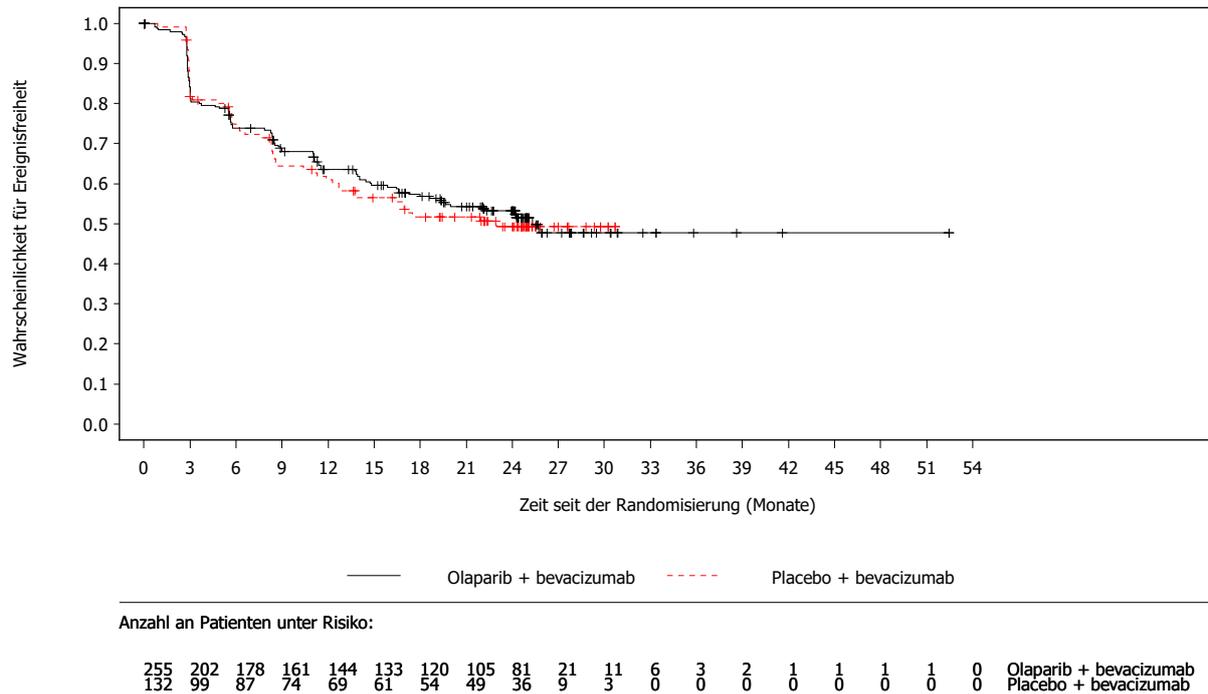


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Periphere Neuropathie des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire and Ovarian Cancer Module

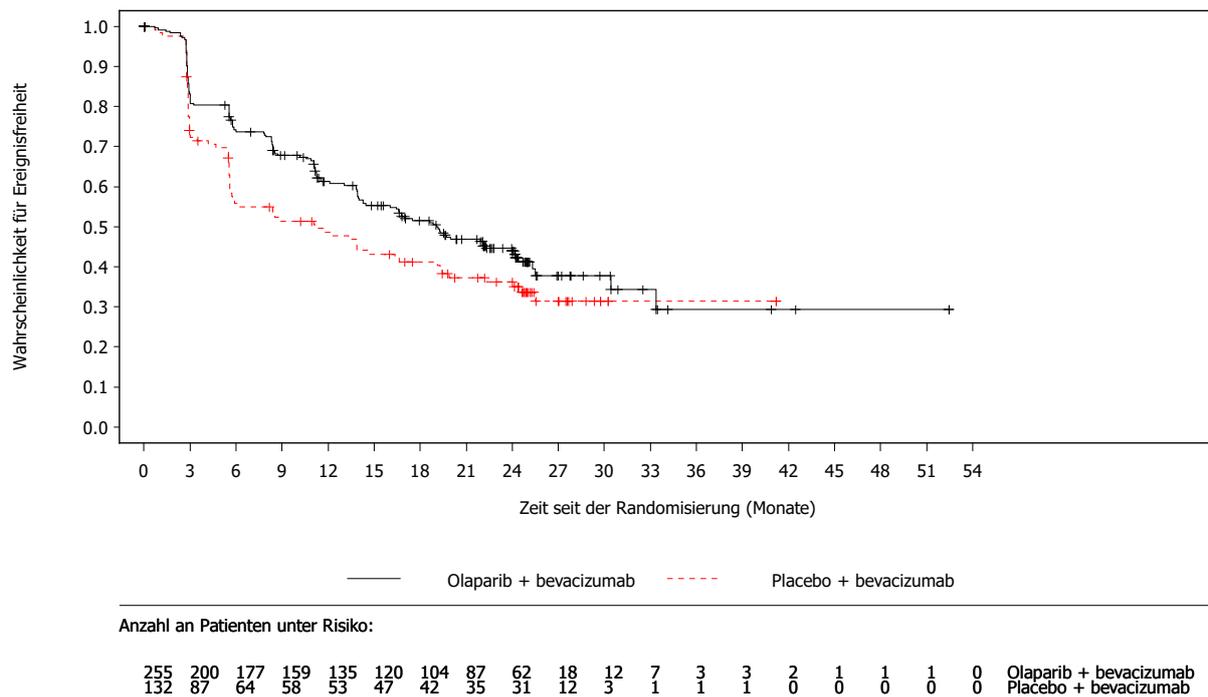


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Hormonelle Symptome des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire and Ovarian Cancer Module

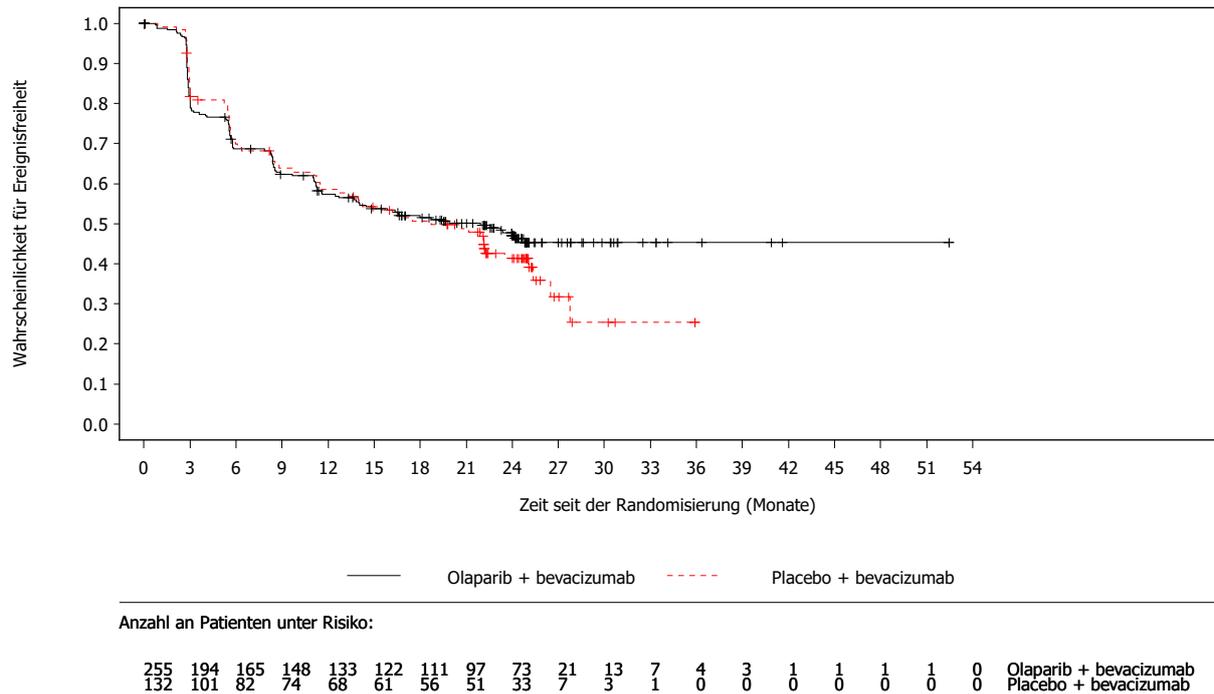


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Körperbild des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire and Ovarian Cancer Module

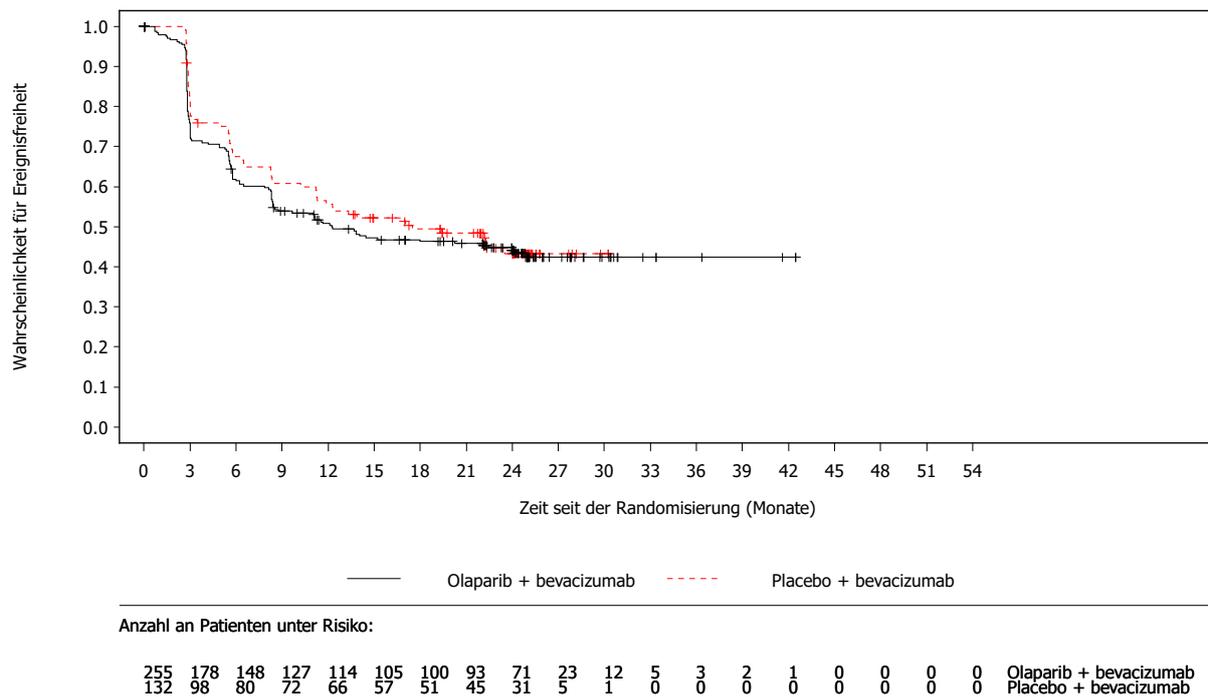


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Einstellung bezüglich Krankheit/Behandlung des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire and Ovarian Cancer Module

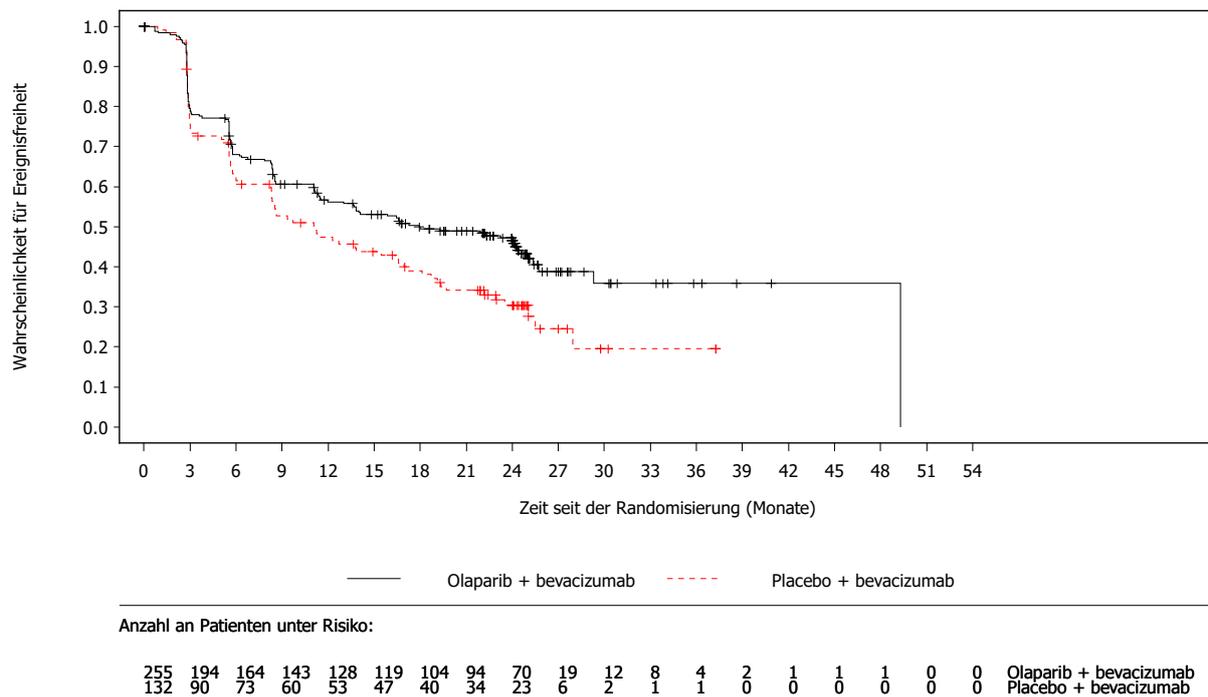


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Nebenwirkungen einer Chemotherapie des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire and Ovarian Cancer Module

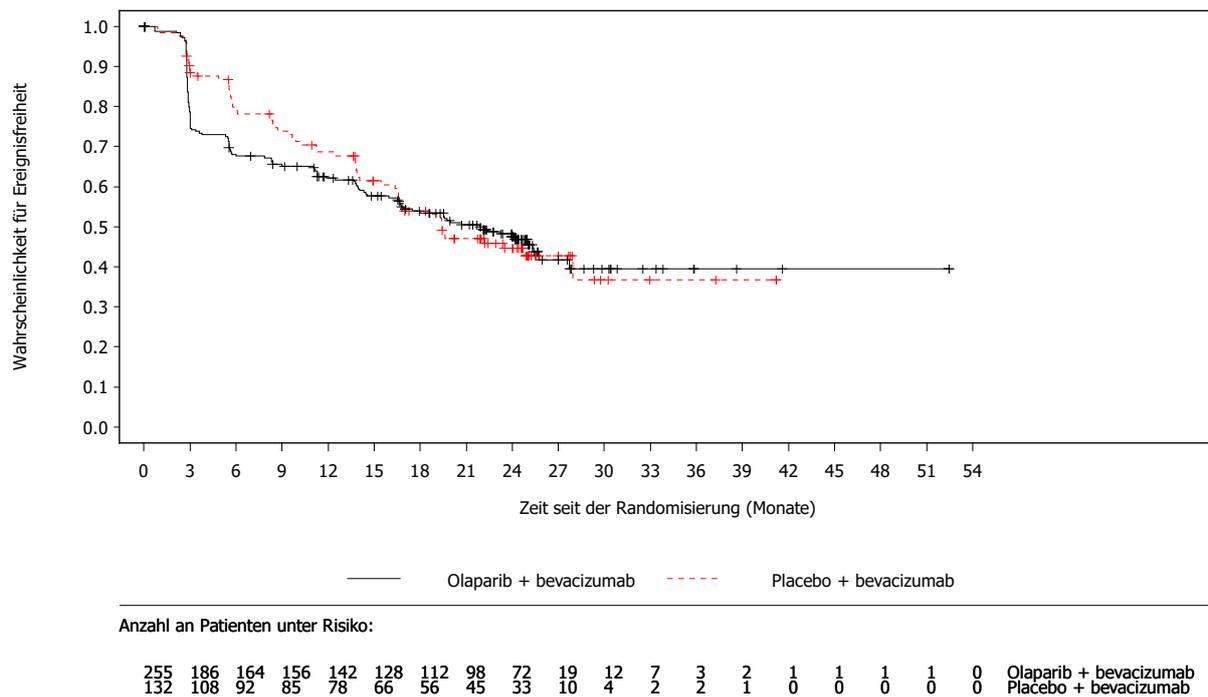


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Einzelfragen des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire and Ovarian Cancer Module

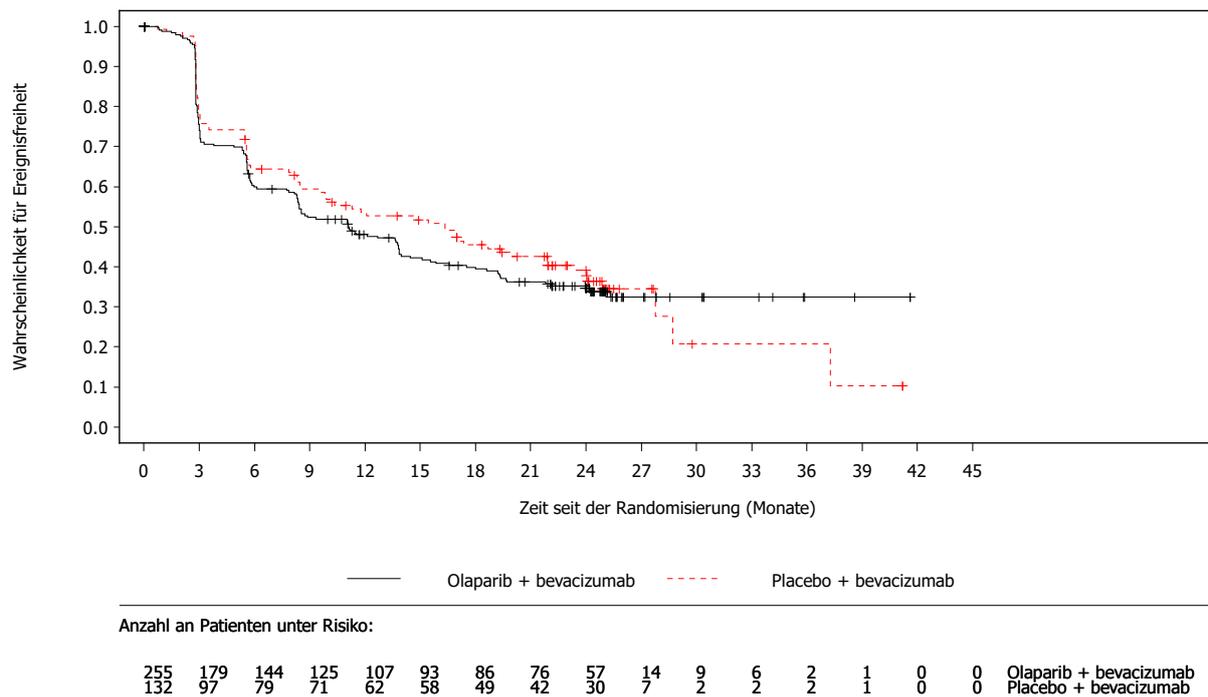


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der EQ-5D VAS (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EQ-5D: EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FAS: Full-Analysis-Set, VAS: Visuelle Analogskala

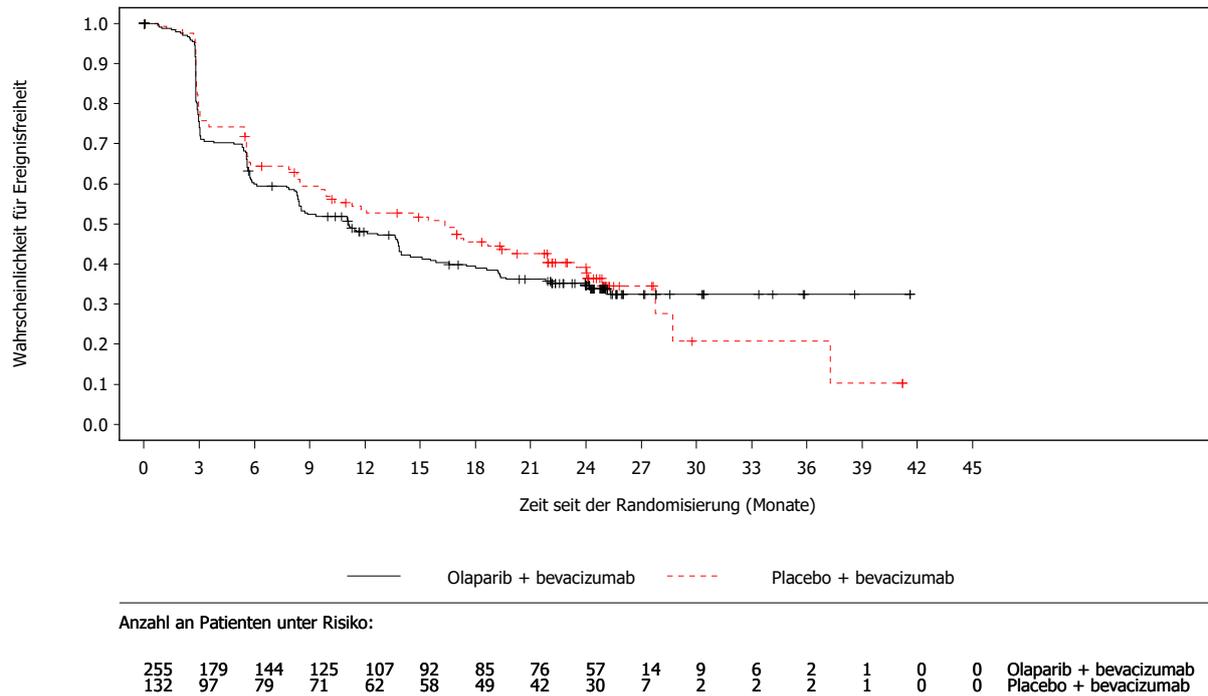


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 7 Punkte der EQ-5D VAS (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EQ-5D: EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FAS: Full-Analysis-Set, VAS: Visuelle Analogskala

**4.3.1.3.1.4.2 Vergleich der Gruppenunterschiede mittels MMRM**

Tabelle 4-30: Ergebnisse für patientenberichtete Morbidität (mittlere Veränderung, MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab
	N <sup>a</sup>	Ausgangs- wert MW (STD)	Adj. Verän- derung MW (SE)	N <sup>a</sup>	Ausgangs- wert MW (STD)	Adj. Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup> SMD [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>EORTC QLQ-C30</b>							
Fatigue	218	32,77 (22,89)	0,59 (1,02)	119	34,50 (22,54)	-1,36 (1,46)	1,95 [-1,55; 5,46] 0,2743
Übelkeit und Erbrechen	219	4,41 (11,87)	6,22 (0,71)	120	3,33 (9,07)	0,79 (1,01)	<b>5,43 [3,00; 7,86]</b> <b>&lt;0,0001</b> <b>0,51 [0,28; 0,73]</b> <b>&lt;0,0001</b>
Schmerzen	221	22,78 (23,17)	3,60 (1,17)	120	23,47 (22,92)	4,70 (1,67)	-1,10 [-5,10; 2,91] 0,5901
Dyspnoe	216	24,23 (27,17)	-1,48 (1,19)	120	22,78 (26,63)	-3,40 (1,70)	1,92 [-2,17; 6,00] 0,3567
Schlaflosigkeit	217	28,26 (30,26)	4,81 (1,42)	120	22,50 (25,26)	5,74 (2,03)	-0,93 [-5,82; 3,96] 0,7083
Appetitverlust	219	8,07 (17,22)	4,15 (0,96)	120	8,89 (17,68)	0,83 (1,37)	<b>3,31 [0,03; 6,60]</b> <b>0,0483</b> 0,23 [0,01; 0,45] 0,0450
Verstopfung	216	17,44 (27,83)	1,41 (1,10)	118	14,12 (24,42)	1,49 (1,61)	-0,09 [-3,93; 3,76] 0,9643
Diarrhö	217	9,37 (18,96)	1,00 (0,93)	119	13,17 (25,01)	1,50 (1,34)	-0,50 [-3,72; 2,71] 0,7593
Finanzielle Schwierigkeiten	218	18,50 (30,01)	-2,08 (1,21)	117	18,80 (29,81)	-2,47 (1,73)	0,40 [-3,75; 4,54] 0,8510
<b>EORTC QLQ-OV28</b>							
Abdominale/ gastrointestinale Symptome	221	20,32 (17,98)	2,98 (0,86)	119	19,88 (16,79)	4,02 (1,23)	-1,04 [-3,98; 1,91] 0,4889
Periphere Neuropathie	221	41,78 (34,47)	-13,38 (1,35)	118	44,63 (35,26)	-14,71 (1,93)	1,33 [-3,31; 5,96] 0,5738
Hormonelle Symptome	220	25,68 (29,77)	-2,78 (1,23)	117	26,50 (31,12)	-0,40 (1,78)	-2,38 [-6,64; 1,87] 0,2716
Körperbild	219	38,96 (31,55)	-9,12 (1,36)	118	38,98 (33,63)	8,38 (1,95)	-0,74 [-5,43; 3,94]; 0,7549

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab
	N <sup>a</sup>	Ausgangs- wert MW (STD)	Adj. Verän- derung MW (SE)	N <sup>a</sup>	Ausgangs- wert MW (STD)	Adj. Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup> SMD [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
Einstellung bezüglich Krankheit/ Behandlung	217	56,37 (27,36)	-12,66 (1,20)	118	56,64 (26,93)	-13,31 (1,74)	0,65 [-3,51; 4,80] 0,7589
Nebenwirkungen einer Chemotherapie	221	25,55 (18,83)	-2,44 (0,79)	118	24,24 (16,95)	-1,96 (1,15)	-0,48 [-3,23; 2,26] 0,7295
Einzelfragen	220	24,04 (22,47)	-9,23 (0,75)	119	28,01 (25,53)	-13,36 (1,08)	<b>4,13 [1,54; 6,72]</b> <b>0,0019</b> 0,36 [0,14; 0,59] 0,0015
<b>EQ-5D</b>							
VAS	217	72,62 (16,46)	1,47 (0,79)	121	72,34 (14,66)	1,40 (1,10)	0,07 [-2,60; 2,74] 0,9592
Datenstand: 22.03.2020 Analyse-Set: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status). a: Anzahl an Patientinnen mit einer Baseline- und mindestens einer post-Baseline-Messung. b: Die Analyse der stetigen Endpunkte erfolgte durch ein MMRM mit unstrukturierter Kovarianz-Struktur. c: Im Falle einer statistisch signifikanten MWD wird zusätzlich die SMD (Hedges' g) angegeben. Quelle: [1] EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EQ-5D: EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FAS: Full-Analysis-Set, ITT: Intention to Treat, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, KI: Konfidenzintervall, MMRM: Mixed Model for Repeated Measures, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire and Ovarian Cancer Module, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, SE: Standardfehler, SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz, STD: Standardabweichung, VAS: Visuelle Analogskala, vs.: Versus							

**EORTC QLQ-C30**

Für sieben der neun Symptome des EORTC QLQ-C30 zeigte sich hinsichtlich der MMRM-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Lediglich für das Symptom Übelkeit und Erbrechen zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab (MWD [95%-KI]: 5,43 [3,00; 7,86];  $p < 0,0001$ ; SMD [95%-KI]: 0,51 [0,28; 0,73];  $p < 0,0001$ ). Das Symptom Appetitverlust zeigte zwar einen statistisch signifikanten Unterschied, dieser war allerdings nicht von klinischer Relevanz.

***EORTC QLQ-OV28***

Für die Symptomskalen des krankheitsspezifischen Moduls EORTC QLQ-OV28 zeigten sich hinsichtlich der MMRM-Analysen die folgenden Ergebnisse. Lediglich für die Skala Einzelfragen des EORTC QLQ-OV28 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dieser Unterschied ist jedoch nicht klinisch relevant. Für die weiteren Symptomskalen des EORTC QLQ-OV28 lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

***EQ-5D VAS***

Für den Gesundheitsstatus der EQ-5D VAS zeigte sich bei der MMRM-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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

Da nur eine RCT im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.1.5 Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-31: Operationalisierung von patientenberichteter gesundheitsbezogener Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
PAOLA-1	<p><b>EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen</b></p> <p>Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurde zu Baseline, dann alle 12 Wochen (<math>\pm 7</math> Tage) für 2 Jahre bis zum Datenschnitt der primären Analyse ausgefüllt. Zusätzlich erfolgte eine Erhebung bei Beendigung der Studienmedikation. Nach der Krankheitsprogression erfolgte die Erhebung im Rahmen des Follow-up für PFS2 und OS alle 12 Wochen. Der Fragebogen wurde von den Patientinnen selbstständig, ohne Unterstützung durch das Studienpersonal, jeweils zu Beginn der Studiervisite ausgefüllt. Die Analyse des Endpunktes basierte auf dem FAS (Patientinnen mit positivem HRD-Status).</p> <p>Im Rahmen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden folgende Auswertungen betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Globaler Gesundheitsstatus</li> </ul> <p>Die Funktionsskalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Physische Funktion</li> <li>• Rollenfunktion</li> <li>• Kognitive Funktion</li> <li>• Emotionale Funktion</li> <li>• Soziale Funktion</li> </ul> <p>Für die Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels des EORTC QLQ-C30 wurden die gleichen Analysen wie für die Auswertung der Symptomatik vorgenommen (siehe Tabelle 4-26).</p>
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, OS: Gesamtüberleben, PFS2: Progressionsfreies Überleben 2, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire</p>	

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie PAOLA-1 Endpunkt</b>	<b>Verzerrungspotenzial auf Studienebene</b>	<b>Verblindung Endpunkterheber</b>	<b>Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips</b>	<b>Ergebnisunabhängige Berichterstattung</b>	<b>Keine sonstigen Aspekte</b>	<b>Verzerrungspotenzial Endpunkt</b>
Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt patientenberichtete Morbidität wurde durch den validierten Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Globaler Gesundheitsstatus) operationalisiert. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Fragebogen wurde von den Patientinnen selbstständig jeweils zu Beginn der Studienvsiste ausgefüllt, damit die Patientinnen in der persönlichen Einschätzung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht von den medizinischen Untersuchungsergebnissen beeinflusst werden konnten. Durch das doppelblinde Studiendesign der Studie PAOLA-1 war die Verblindung aller Beteiligten inklusive der Patientinnen gewährleistet. Eine Kenntnis der eingenommenen Therapie kann sich insbesondere bei einer subjektiven Bewertung wie der Einschätzung des Gesundheitszustandes auf das Resultat auswirken. Eine Entblindung war nur in medizinischen Notfällen, die die Kenntnis der Behandlung der Patientinnen erforderten, erlaubt. Die Studienmedikation wurde bei 1,2% der Patientinnen (3 von 255) im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei keiner der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm vor Progress entblindet. Das Studiendesign hat somit nur einen niedrigen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Die Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung basierte auf dem FAS (Patientinnen mit positivem HRD-Status). Die Analyse der mittleren Veränderung basierte auf allen Patientinnen des FAS, für die eine Baseline- und mindestens eine post-Baseline-Messung vorlag.

Insgesamt war die Rücklaufquote der Fragebögen in beiden Behandlungsarmen hoch und erst nach Visite 23 (Tag 673) unter 70% (Tabelle 4-28).

Für den Endpunkt patientenberichtete Morbidität erfolgte somit eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor.

Unter Einbezug aller oben aufgeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität als niedrig bewertet.

Tabelle 4-28 liefert einen Überblick zu den entsprechenden Rücklaufquoten der zwei Fragebögen pro Visite.

Abbildung 44 bis Abbildung 49 zeigen die Mittelwerte des Globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 über die Zeit getrennt nach Studienarm.

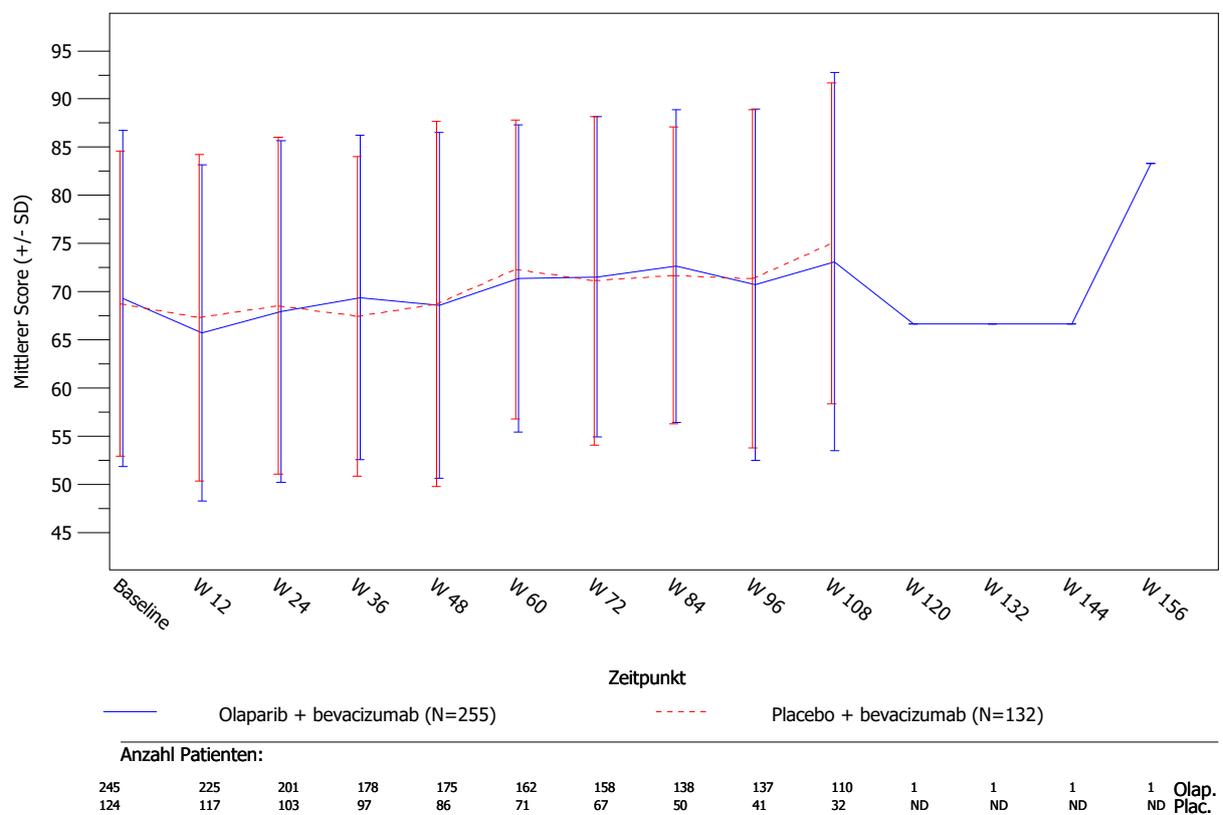


Abbildung 44: Mittelwert über die Zeit des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full-Analysis-Set; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

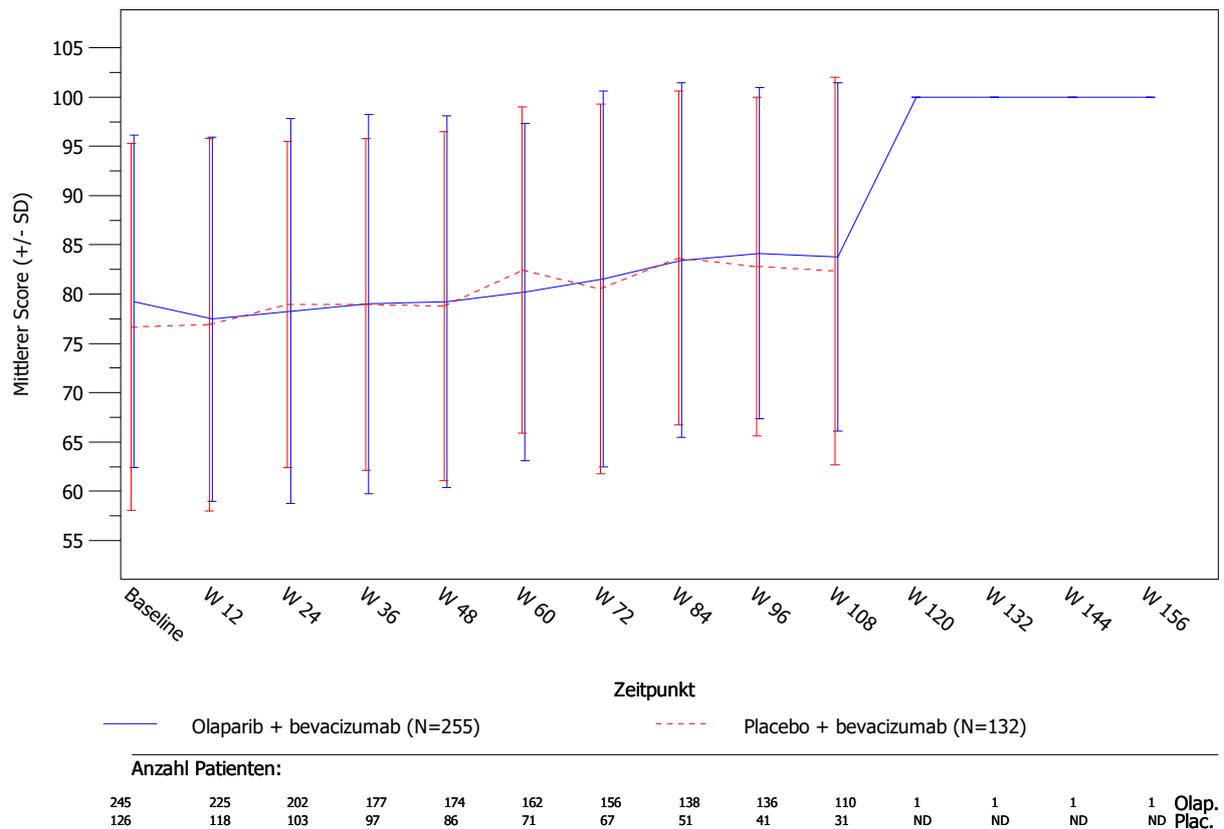


Abbildung 45: Mittelwert über die Zeit der Funktionsskala Physische Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full-Analysis-Set; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

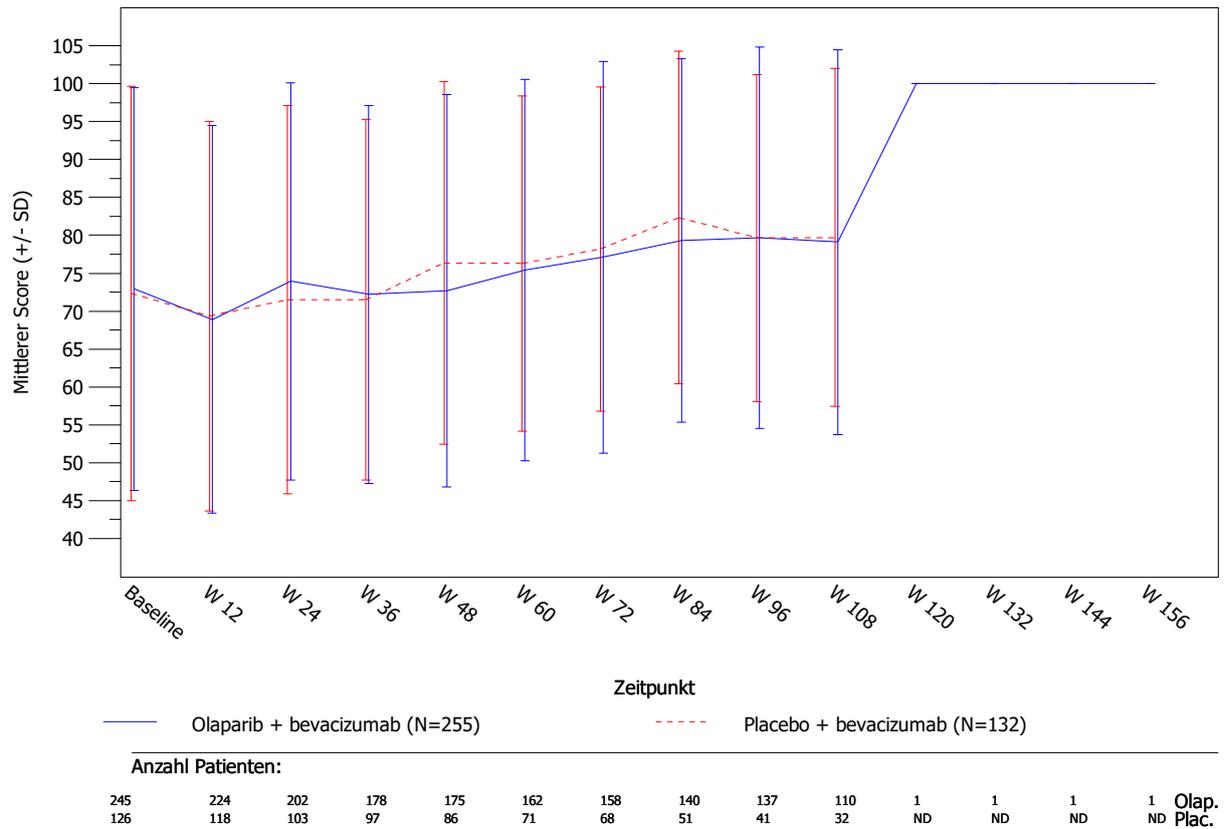


Abbildung 46: Mittelwert über die Zeit der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full-Analysis-Set; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

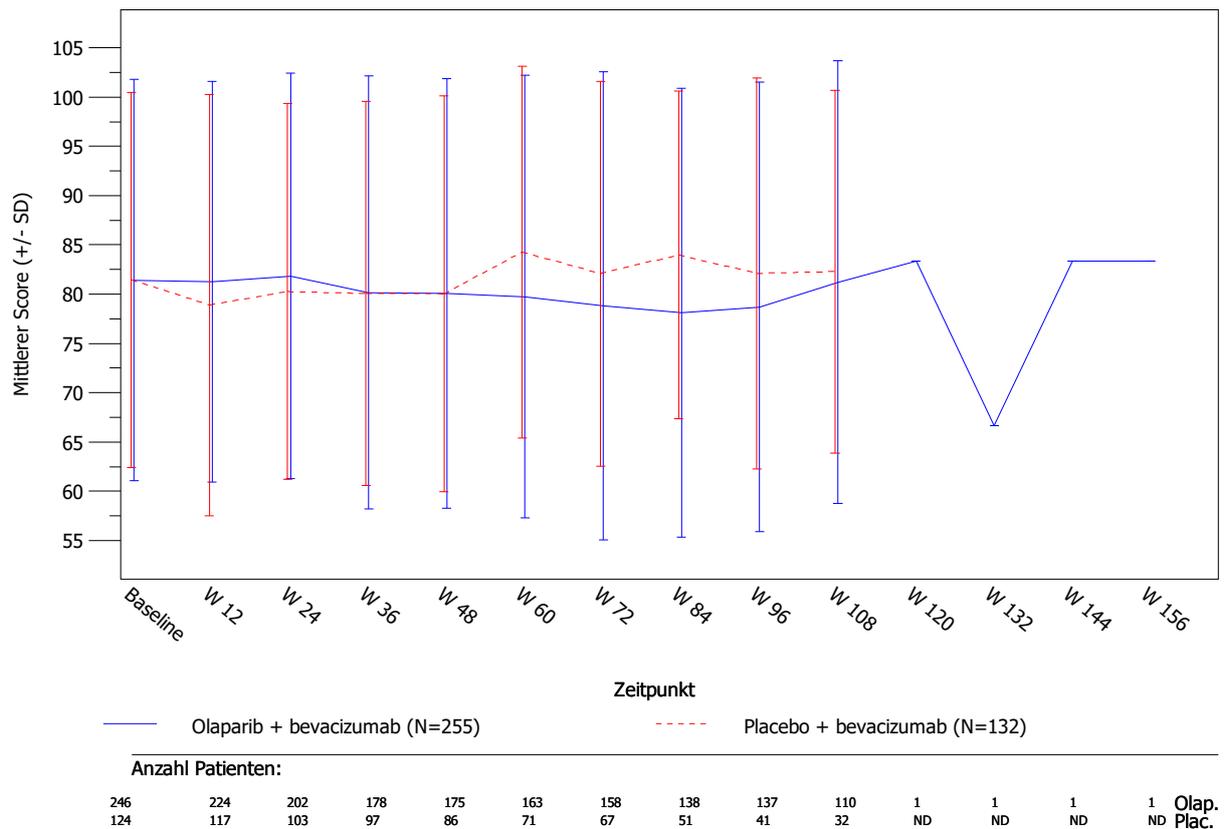


Abbildung 47: Mittelwert über die Zeit der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full-Analysis-Set; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

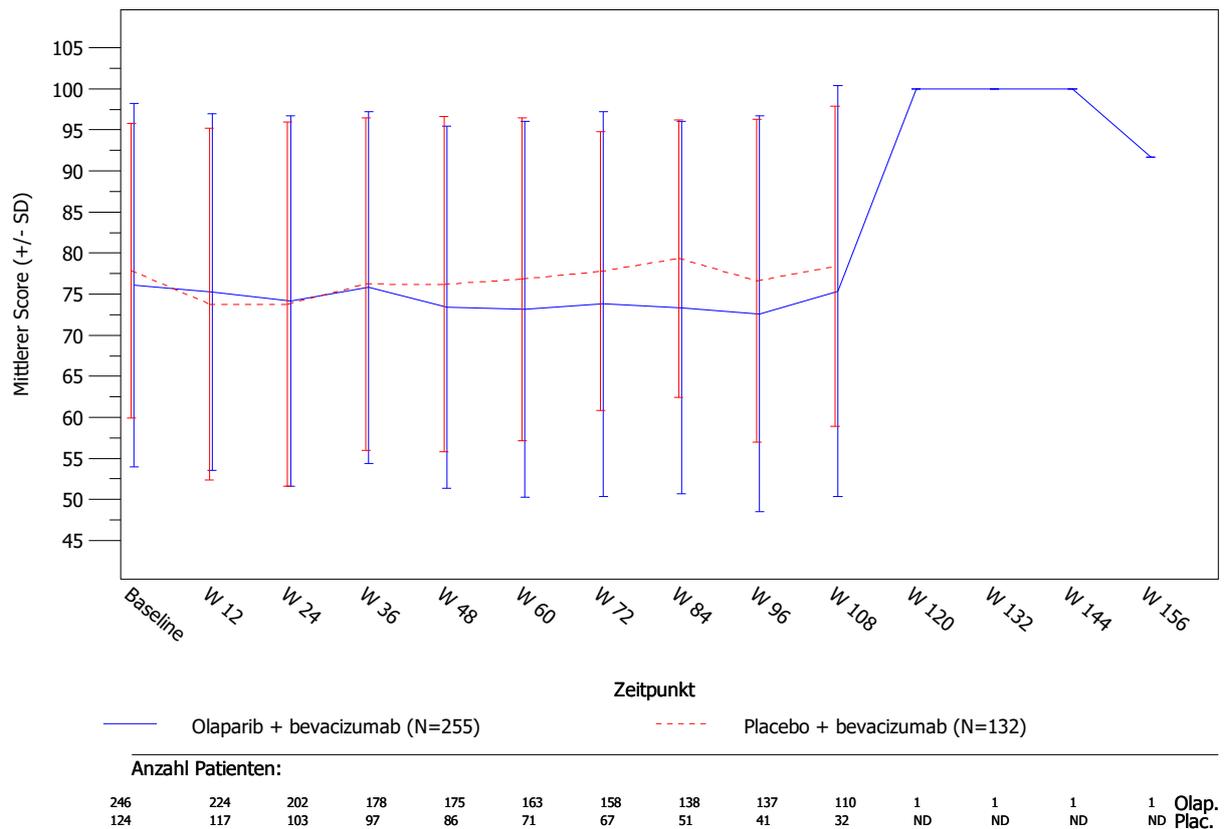


Abbildung 48: Mittelwert über die Zeit der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full-Analysis-Set; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

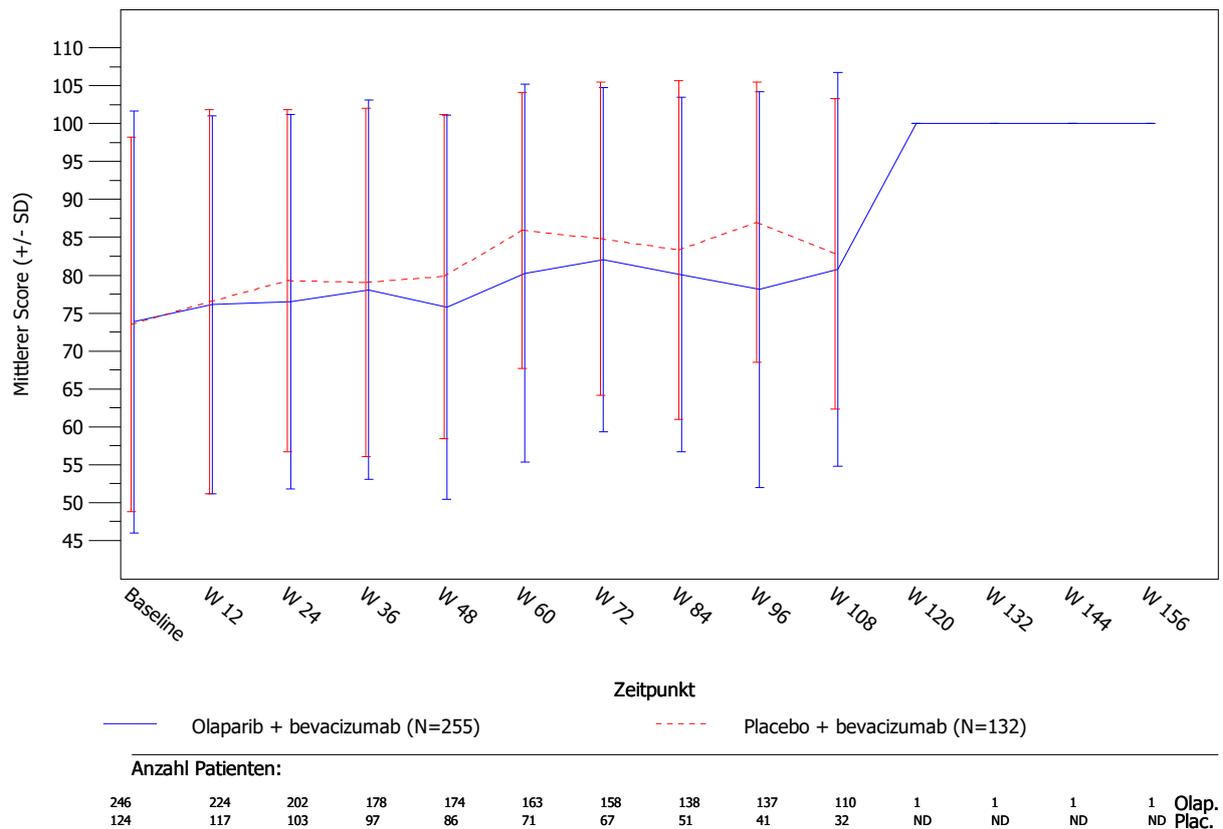


Abbildung 49: Mittelwert über die Zeit der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full-Analysis-Set; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

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

#### 4.3.1.3.1.5.1 Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung

Tabelle 4-33: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (Zeit bis zur Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	HR <sup>b</sup> [95%-KI] p-Wert
<b>EORTC QLQ-C30</b>							
Globaler Gesundheitsstatus	255	146 (57,3)	16,6 [11,5; 21,8]	132	81 (61,4)	13,8 [9,3; 17,2]	0,85 [0,65; 1,12] 0,2343
Physische Funktion	255	125 (49,0)	20 [13,9; 52,5]	132	74 (56,1)	16,4 [11,5; 22,4]	0,85 [0,64; 1,14] 0,2790
Rollenfunktion	255	167 (65,5)	8,4 [5,8; 11,2]	132	82 (62,1)	9,3 [6,1; 16,2]	1,11 [0,85; 1,46] 0,4501
Kognitive Funktion	255	174 (68,2)	11,1 [8,5; 14,0]	132	85 (64,4)	8,5 [5,9; 13,6]	0,91 [0,70; 1,19] 0,4835
Emotionale Funktion	255	158 (62,0)	13,8 [9,0; 19,3]	132	85 (64,4)	11,1 [8,3; 13,8]	0,93 [0,71; 1,22] 0,5708
Soziale Funktion	255	148 (58,0)	13,5 [8,6; 19,6]	132	81 (61,4)	11,3 [8,5; 16,4]	0,91 [0,69; 1,20] 0,4710
Datenstand: 22.03.2020 Analyse-Set: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status). a: Kaplan-Meier-Methode. b: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung. Quelle: [1] BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to Treat, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, tBRCA: Tumor-BRCA, vs.: Versus							

**EORTC QLQ-C30**

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 zeigte sich weder für die Funktionsskalen noch für den Globalen Gesundheitsstatus ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte.

In Abbildung 50 bis Abbildung 55 sind die Kaplan-Meier-Kurven für den Globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 dargestellt.

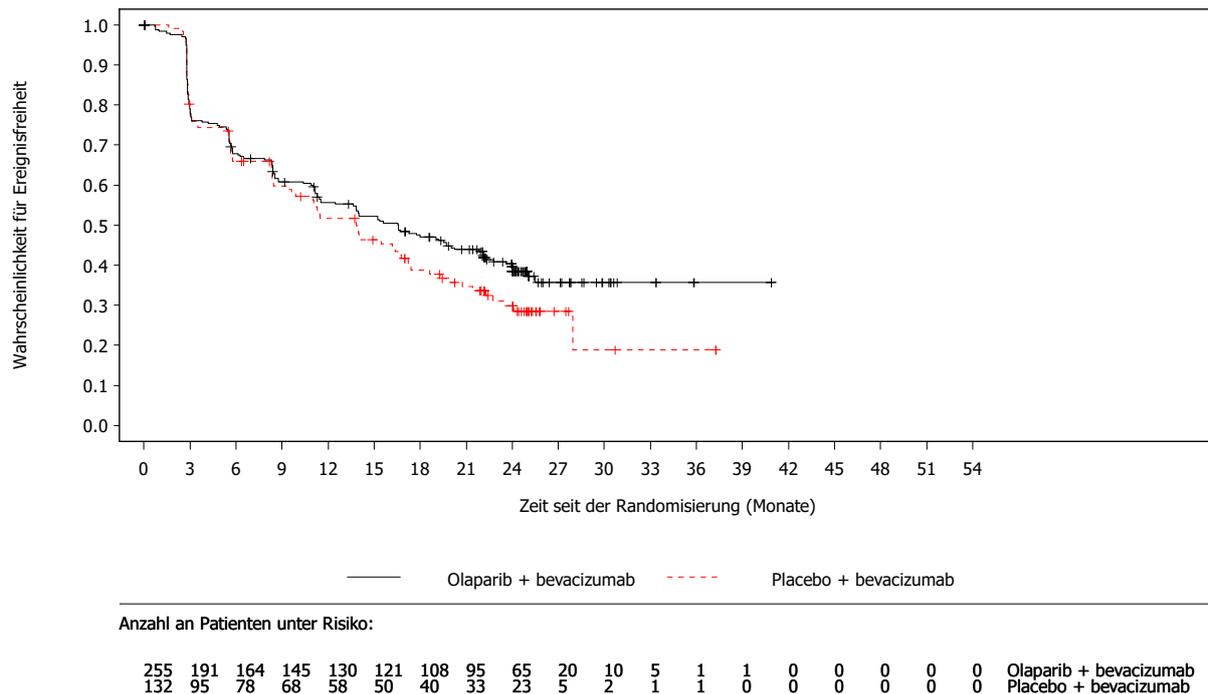


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

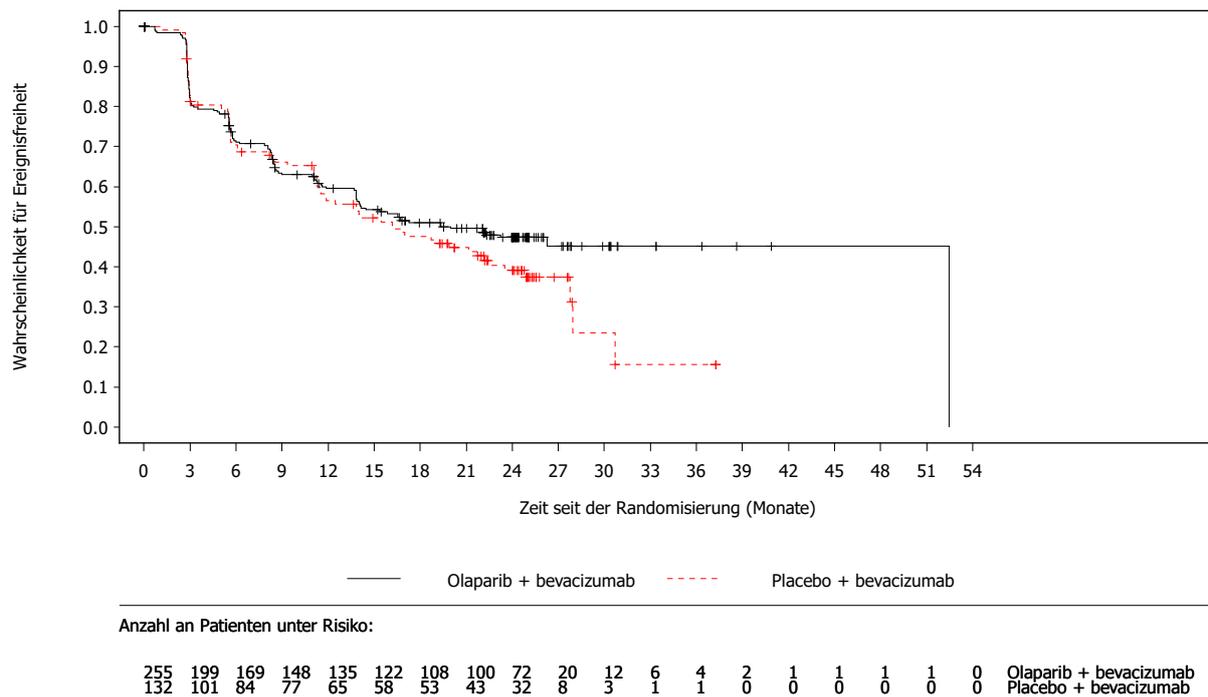


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Physische Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

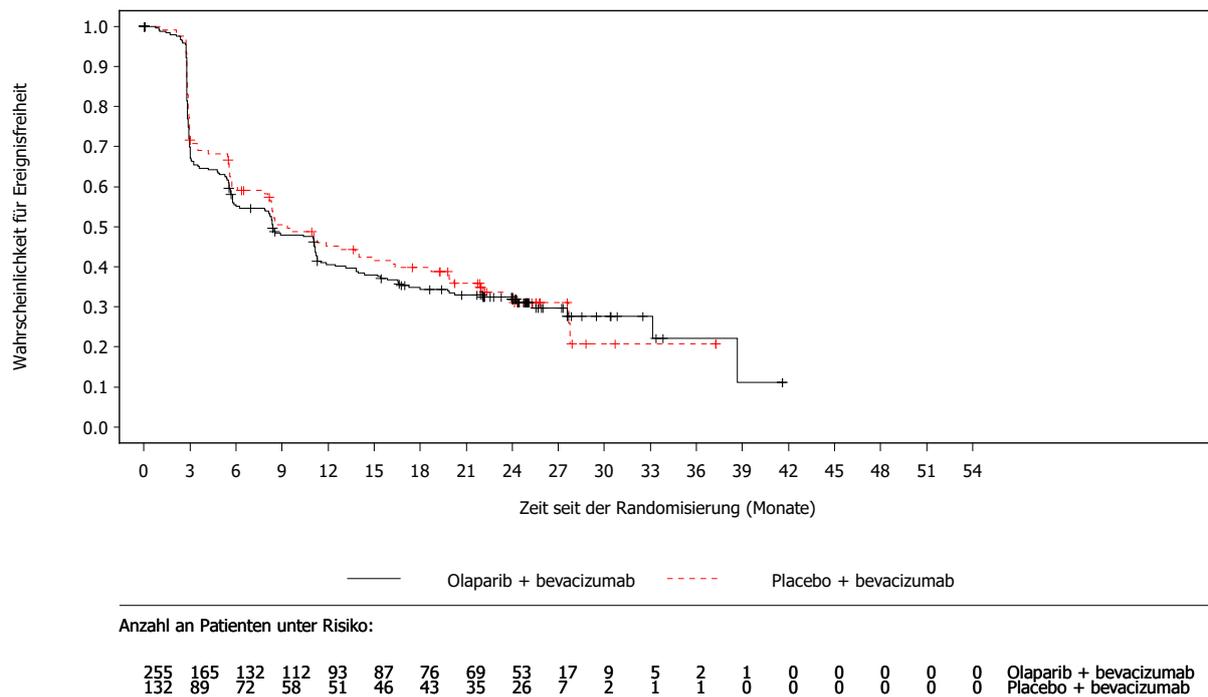


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

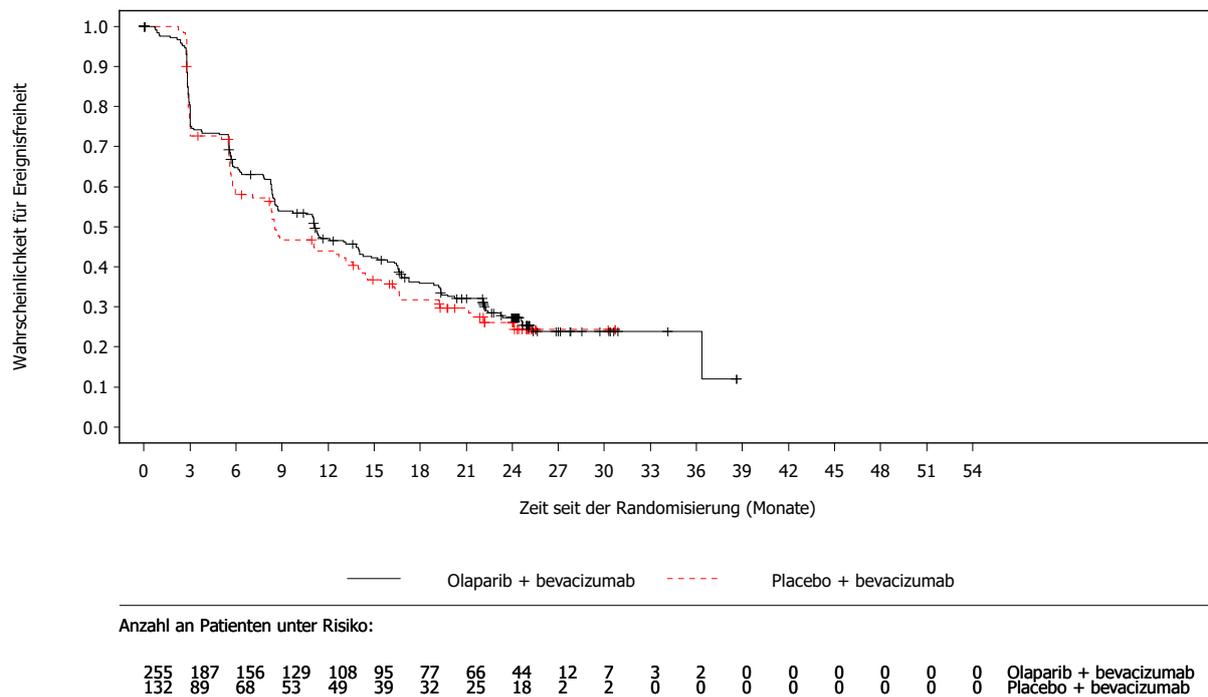


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

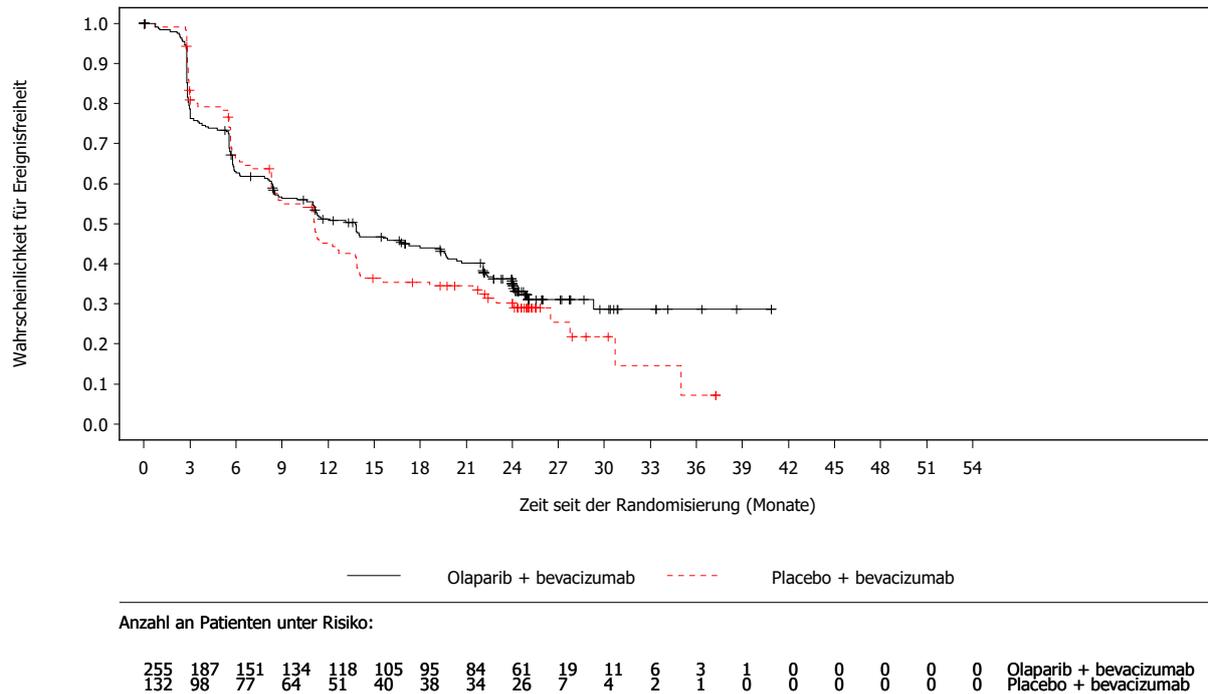


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

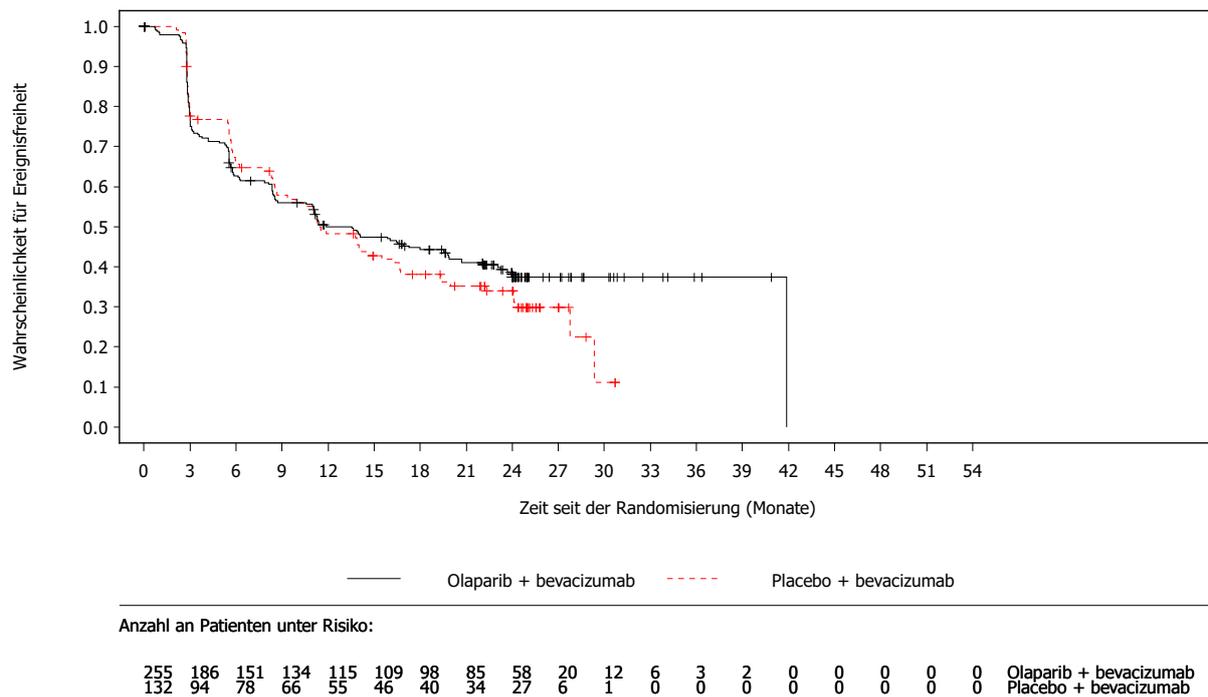


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

**4.3.1.3.1.5.2 Vergleich der Gruppenunterschiede mittels MMRM**

Tabelle 4-34: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittlere Veränderung, MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab
	N <sup>a</sup>	Ausgangs- wert MW (STD)	Adj. Verän- derung MW (SE)	N <sup>a</sup>	Ausgangs- wert MW (STD)	Adj. Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup> SMD [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>EORTC QLQ-C30</b>							
Globaler Gesundheitsstatus	219	70,02 (17,13)	0,36 (0,78)	118	68,50 (15,98)	-0,31 (1,14)	0,67 [-2,04; 3,39], 0,6256
Physische Funktion	219	79,52 (16,90)	1,93 (0,83)	120	76,50 (18,83)	2,39 (1,17)	-0,46 [-3,30; 2,38], 0,7499
Rollenfunktion	219	72,53 (26,81)	2,86 (1,12)	120	72,50 (27,81)	1,62 (1,60)	1,24 [-2,60; 5,08], 0,5264
Kognitive Funktion	220	81,52 (20,44)	-1,87 (0,93)	118	81,92 (19,07)	-2,31 (1,35)	0,44 [-2,79; 3,66], 0,7903
Emotionale Funktion	220	75,73 (22,45)	-1,98 (0,96)	118	78,23 (17,84)	-2,60 (1,40)	0,62 [-2,72; 3,96], 0,7141
Soziale Funktion	220	73,48 (28,16)	4,82 (1,06)	118	73,59 (25,07)	7,60 (1,53)	-2,78 [-6,43; 0,88], 0,1358
Datenstand: 22.03.2020 Analyse-Set: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status). a: Anzahl an Patientinnen mit einer Baseline- und mindestens einer post-Baseline-Messung. b: Die Analyse der stetigen Endpunkte erfolgte durch ein MMRM mit unstrukturierter Kovarianz-Struktur. c: Im Falle einer statistisch signifikanten MWD wird zusätzlich die SMD (Hedges' g) angegeben. Quelle: [1] EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, ITT: Intention to Treat, KI: Konfidenzintervall, MMRM: Mixed Model for Repeated Measures, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, SE: Standardfehler, SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz, STD: Standardabweichung, vs.: Versus							

**EORTC QLQ-C30**

Für keine der Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 zeigte sich in der MMRM-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

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

Da nur eine RCT im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

**4.3.1.3.1.6 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse**

Tabelle 4-35: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse

Studie	Operationalisierung
PAOLA-1	<p><b>Gesamtraten für unerwünschte Ereignisse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>UE:</b> Anzahl an Patientinnen mit mindestens einem UE.</li> <li>• <b>Nicht schwere bzw. schwere UE:</b> Anzahl an Patientinnen mit mindestens einem UE vom CTCAE-Grad 1 oder 2 (nicht schwer) bzw. vom CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> (schwer).</li> <li>• <b>SUE:</b> Anzahl an Patientinnen mit mindestens einem schwerwiegenden UE.</li> <li>• <b>UE, die zum Therapieabbruch führten:</b> Anzahl an Patientinnen mit Therapieabbruch aufgrund eines UE.</li> </ul> <p><b>Unerwünschte Ereignisse dargestellt nach SOC und PT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>UE:</b> Darstellung für UE unabhängig vom Schweregrad, die bei mindestens 10 (und 1%) der Patientinnen für einen Studienarm mit <math>N &gt; 100</math> Patientinnen oder mindestens bei 10% Patientinnen für einen Studienarm mit <math>N \leq 100</math> Patientinnen aufgetreten sind.</li> <li>• <b>Schwere UE:</b> Darstellung für UE mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>, die bei mindestens 10 (und 1%) der Patientinnen für einen Studienarm mit <math>N &gt; 200</math> Patientinnen oder mindestens bei 5% Patientinnen für einen Studienarm mit <math>N \leq 200</math> Patientinnen aufgetreten sind.</li> <li>• <b>SUE:</b> Darstellung für schwerwiegende UE, die bei mindestens 10 (und 1%) der Patientinnen für einen Studienarm mit <math>N &gt; 200</math> Patientinnen oder mindestens bei 5% Patientinnen für einen Studienarm mit <math>N \leq 200</math> Patientinnen aufgetreten sind.</li> <li>• <b>UE, die zum Therapieabbruch führten:</b> Deskriptive Darstellung ohne Angaben von Effektschätzern.</li> </ul> <p><b>Unerwünschte Ereignisse von Speziellem Interesse<sup>a</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>UESI unabhängig vom Schweregrad</b></li> <li>• <b>Nicht schwere UESI (CTCAE-Grad 1 oder 2)</b></li> <li>• <b>Schwere UESI (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b></li> <li>• <b>Schwerwiegende UESI</b></li> </ul> <p>Alle UE ab Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation wurden ausgewertet. Für UESI erfolgt eine langfristige Erfassung über die 30 Tage Nachbeobachtungszeit hinausgehend bis zum Datenschnitt oder Tod. Progressbedingte unerwünschte Ereignisse werden gemäß Studienprotokoll nicht als UE erfasst. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA (Version 23.0) und CTCAE-Grad (Version 4.03; Version 5.0 für Laborwerte).</p> <p>Aufgrund stark unterschiedlicher Behandlungs- und Beobachtungszeiten zwischen dem Olaparib+Bevacizumab-Arm und dem Placebo+Bevacizumab-Arm ist die primäre Analyse jeweils die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE: Definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu dessen ersten Auftreten. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung. Die Analyse des Endpunktes basierte auf dem Safety-Analysis-Set (Patientinnen mit positivem HRD-Status).</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>a: Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Übelkeit, Erbrechen, Fatigue und Asthenie, Hypertonie, Proteinurie, GI-Perforationen, Abszess und Fisteln, Komplikationen der Wundheilung, Blutungen, arterielle Thromboembolie, venöse Thromboembolie, Posteriores Reversibles Enzephalopathie-Syndrom, kongestive Herzinsuffizienz, nicht-GI-Fisteln oder Abszesse, myelodysplastisches Syndrom, akute myeloische Leukämie, sekundäre Neubildungen, Pneumonitis</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse, GI: Magen-Darm, HR: Hazard Ratio, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, KI: Konfidenzintervall, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, PT: Bevorzugter Begriff, SOC: Systemorganklasse, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, tBRCA: Tumor-BRCA, UE: Unerwünschtes Ereignis, UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p>

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat, RCT: Randomisierte klinische Studie, UE: Unerwünschtes Ereignis						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf allen randomisierten Patientinnen, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, durchgeführt. Die Zuweisung der Patientinnen in die Behandlungsgruppe erfolgte entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Studienmedikation, unabhängig davon, ob dies die beabsichtigte randomisierte Therapie war oder ob die Patientinnen die Therapie erhalten haben (Safety-Analysis-Set; Patientinnen mit positivem HRD-Status). Patientinnen, die mehr als eine Behandlung erhalten haben, wurden basierend auf ihrer zuerst erhaltenen Studienmedikation in die Behandlungsgruppen eingeteilt. In der UE-Analyse wurden alle Ereignisse berücksichtigt, die während der Behandlung mit der Studienmedikation und innerhalb von 30 Tagen nach Absetzen der Studienmedikation berichtet wurden.

Auch im Fall eines doppelblinden Designs besteht theoretisch die Möglichkeit durch das Auftreten spezifischer Nebenwirkungen einer Prüfsubstanz Rückschlüsse auf die erhaltene Therapie zu ziehen. Die Wahrscheinlichkeit, dass aufgrund von charakteristischen Nebenwirkungen von Olaparib Rückschlüsse auf die Therapie gezogen werden konnten, wurde als gering erachtet, da auch im Placebo+Bevacizumab-Arm UE auftraten und es keine einzelnen UE gab, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ausschließlich im Olaparib+Bevacizumab-Arm auftraten. Eine Entblindung war per Protokoll nur in medizinischen Notfällen, die die Kenntnis der Behandlung der Patientinnen erforderten, erlaubt. Die Studienmedikation wurde bei 1,2% der Patientinnen (3 von 255) im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei keiner der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm vor Progress entblindet. Ein erhöhtes Verzerrungspotenzial der UE lag für diesen Aspekt somit nicht vor.

Die mediane Beobachtungsdauer war mit 24,80 Monaten im Olaparib+Bevacizumab-Arm gegenüber 17,77 Monaten im Placebo+Bevacizumab-Arm in der Studie PAOLA-1 länger. Um die unterschiedlichen Beobachtungsdauer methodisch zu berücksichtigen, wurden Ereigniszeitanalysen durchgeführt und diese letztlich zur Beurteilung der beobachteten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen und damit zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Für den Endpunkt UE erfolgte eine Analyse mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte lagen nicht vor.

Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE als niedrig bewertet.

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

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

#### 4.3.1.3.1.6.1 Gesamtraten für unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-37: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE nach Schweregrad, nicht schwere und schwere UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab	
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
UE	255	255 (100)	0,2 [0,2; 0,3]	131	127 (96,9)	0,3 [0,2; 0,7]	1,43 [1,15; 1,80]; 0,0023	18,04 [1,90; 2396,90]; 0,0083 1,03 [1,001; 1,06]; 0,0438 NC [NC; NC]; NC
Nicht schwere UE (CTCAE-Grad 1 oder 2)	255	108 (42,4)	NE [NE; NE]	131	62 (47,3)	NE [NE; NE]	0,93 [0,68; 1,28]; 0,6317	0,82 [0,54; 1,25]; 0,3517 0,89 [0,71; 1,14]; 0,3517 -0,05 [-0,15; 0,05]; 0,3517
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	255	147 (57,6)	8,6 [5,6; 15,3]	131	65 (49,6)	16,7 [6,6; NE]	1,20 [0,90; 1,63]; 0,2205	1,38 [0,91; 2,11]; 0,1337 1,16 [0,96; 1,44]; 0,1337 0,08 [-0,02; 0,18]; 0,1337
SUE	255	73 (28,6)	NE [NE; NE]	131	45 (34,4)	NE [NE; NE]	0,75 [0,52; 1,10]; 0,1332	0,77 [0,49; 1,21]; 0,2501 0,83 [0,62; 1,14]; 0,2501 -0,06 [-0,16; 0,04]; 0,2501
UE, die zum Therapieabbruch führten	255	50 (19,6)	NE [NE; NE]	131	8 (6,1)	NE [NE; NE]	3,14 [1,57; 7,18]; 0,0017	3,75 [1,81; 8,79]; 0,0002 3,21 [1,67; 7,15]; 0,0002 0,14 [0,07; 0,20]; 0,0002

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

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab	
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<p>Datenstand: 22.03.2020</p> <p>Analyse-Set: Safety-Analysis-Set (Patientinnen mit positivem HRD-Status)</p> <p>a: Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung.</p> <p>c: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell mit der Behandlung als Faktor. KI und Tests basieren auf der Profil-Likelihood; p-Werte sind zweiseitig. Falls in einer der Behandlungsgruppen kein Ereignis auftritt, so wird eine Nullzellenkorrektur verwendet (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel).</p> <p>Quelle: [1]</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse, HR: Hazard Ratio, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis, NC: Nicht berechenbar, NE: Nicht erreicht, OR: Odds Ratio, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, tBRCA: Tumor-BRCA, UE: Unerwünschtes Ereignis, vs.: Versus</p>								

Bei den meisten Patientinnen beider Behandlungsarme trat mindestens ein UE auf (100% im Olaparib+Bevacizumab-Arm und 96,9% im Placebo+Bevacizumab-Arm). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 1,43 [1,15; 1,80]; p=0,0023). Nicht schwere UE traten bei 42,4% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 47,3% der Patientinnen im Vergleichsarm auf. Bei der Betrachtung der schweren UE (UE CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) wurde für 57,6% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und 49,6% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm mindestens ein Ereignis dokumentiert. SUE traten bei 28,6% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm auf, im Vergleichsarm bei 34,4% der Patientinnen. UE, die zum Therapieabbruch führten traten im Olaparib+Bevacizumab-Arm bei 19,6% der Patientinnen und im Placebo+Bevacizumab-Arm bei 6,1% der Patientinnen auf. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 3,14 [1,57; 7,18]; p=0,0017).

Die Auswertungen der oben beschriebenen UE werden anhand der folgenden Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 56 bis Abbildung 60) veranschaulicht.

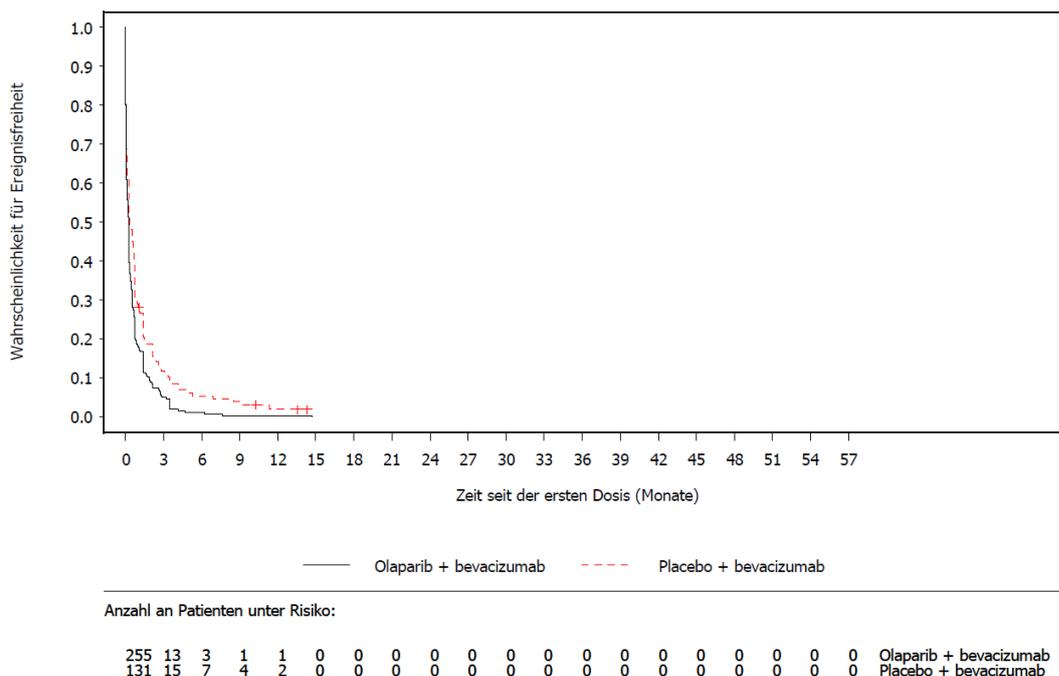


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

UE: Unerwünschtes Ereignis

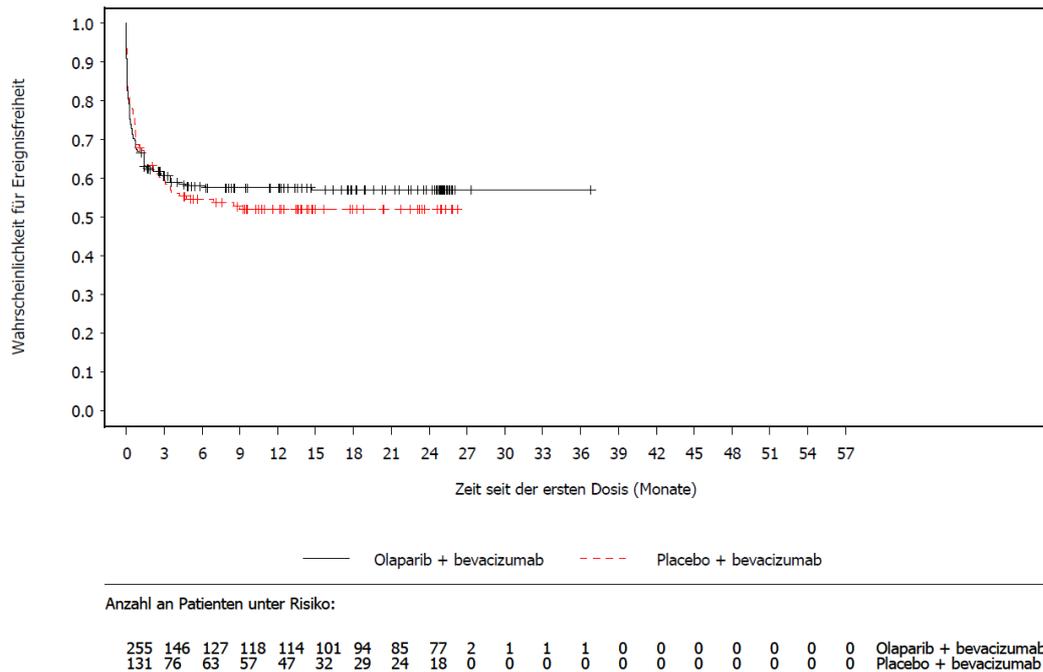


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem nicht schweren UE (CTCAE-Grad 1+2) (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis

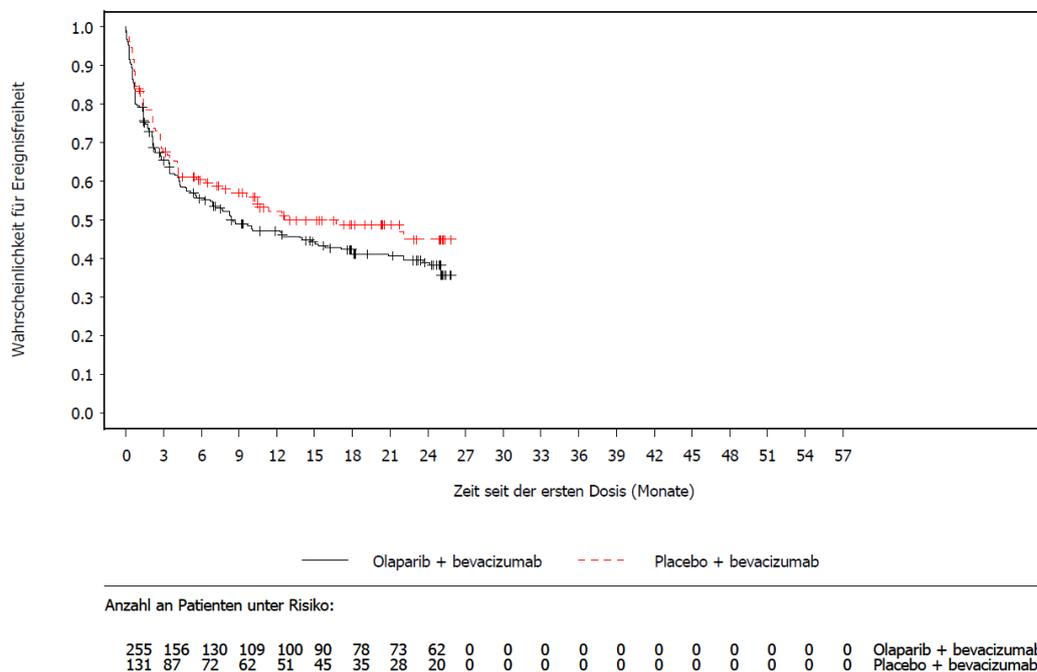


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis

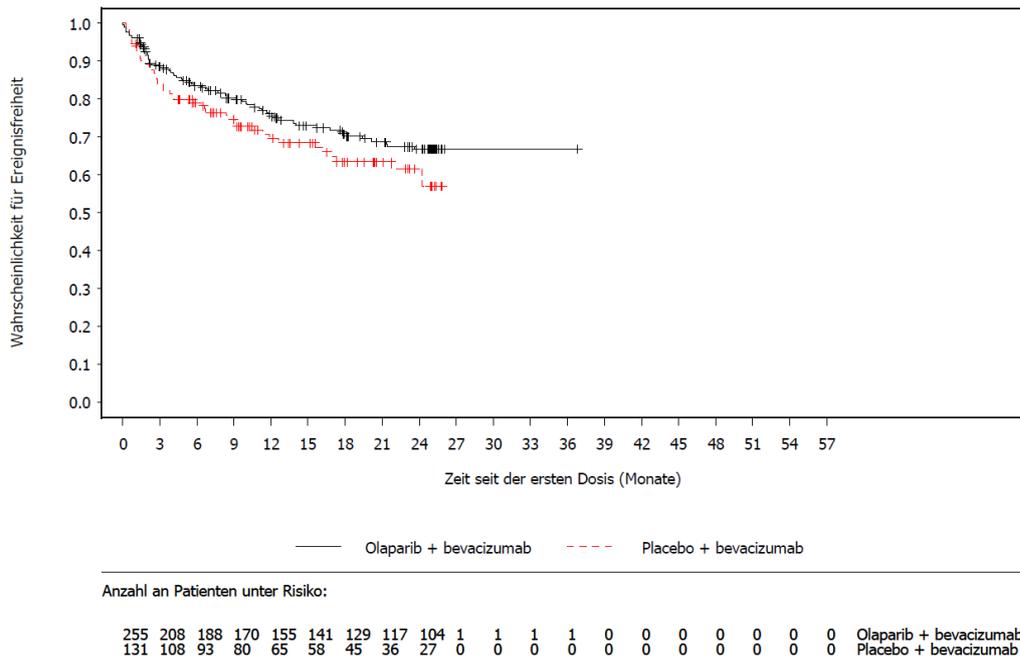


Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem SUE (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

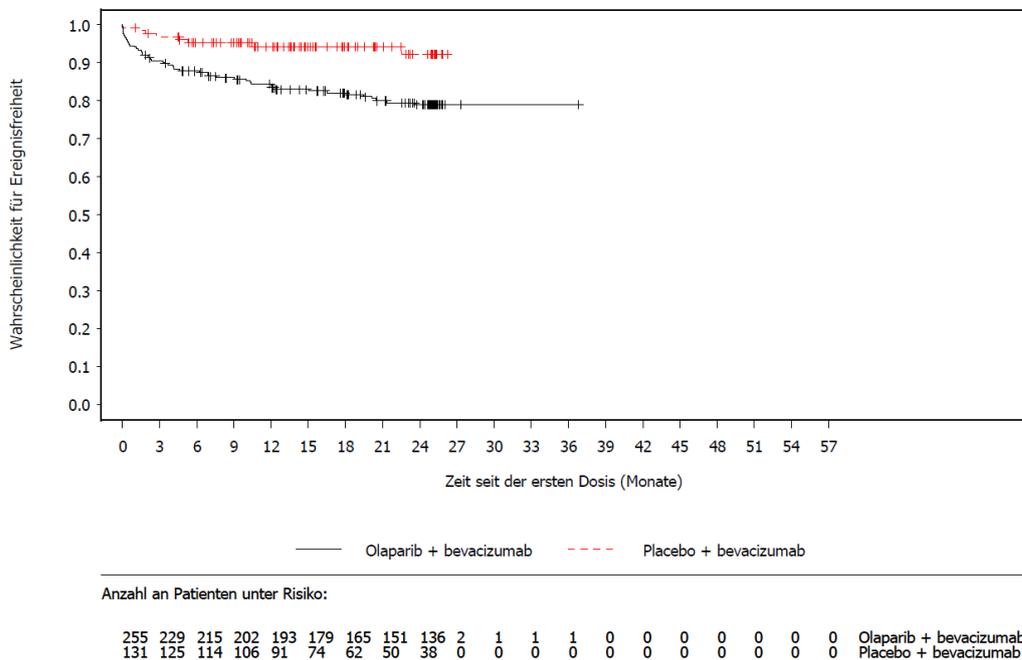


Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit UE, die zum Therapieabbruch führten (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

UE: Unerwünschtes Ereignis

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

**4.3.1.3.1.6.2 Unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad**

Tabelle 4-38 liefert einen Überblick zu UE nach SOC und PT.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab	
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	255	156 (61,2)	5,6 [2,8; 11,0]	131	57 (43,5)	NE [NE; NE]	<b>1,70</b> <b>[1,26; 2,33];</b> <b>0,0006</b>	2,05 [1,34; 3,15]; 0,0010 1,41 [1,14; 1,77]; 0,0010 0,18 [0,07; 0,28]; 0,0010
Ermüdung	255	141 (55,3)	8,5 [3,5; 15,3]	131	44 (33,6)	NE [NE; NE]	<b>2,01</b> <b>[1,44; 2,86];</b> <b>&lt;0,0001</b>	2,45 [1,58; 3,81]; <0,0001 1,65 [1,28; 2,18]; <0,0001 0,22 [0,11; 0,32]; <0,0001
Fieber	255	16 (6,3)	NE [NE; NE]	131	4 (3,1)	NE [NE; NE]	2,12 [0,77; 7,46]; 0,1717	2,13 [0,76; 7,54]; 0,1584 2,05 [0,77; 7,06]; 0,1584 0,03 [-0,01; 0,07]; 0,1584
Oedem	255	8 (3,1)	NE [NE; NE]	131	4 (3,1)	NE [NE; NE]	0,89 [0,28; 3,39]; 0,8579	1,03 [0,32; 3,91]; 0,9641 1,03 [0,33; 3,79]; 0,9641 0,00 [-0,04; 0,04]; 0,9641
Oedem peripher	255	15 (5,9)	NE [NE; NE]	131	7 (5,3)	NE [NE; NE]	1,01 [0,42; 2,67]; 0,9846	1,11 [0,45; 2,96]; 0,8280 1,10 [0,48; 2,82]; 0,8280 0,01 [-0,05; 0,05]; 0,8280
Schleimhautentzündung	255	15 (5,9)	NE [NE; NE]	131	4 (3,1)	NE [NE; NE]	1,95 [0,70; 6,89]; 0,2285	1,98 [0,70; 7,07]; 0,2062 1,93 [0,72; 6,65]; 0,2062 0,03 [-0,02; 0,07]; 0,2062

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

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab	
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Schmerz	255	7 (2,7)	NE [NE; NE]	131	4 (3,1)	NE [NE; NE]	0,79 [0,24; 3,04]; 0,7052	0,90 [0,27; 3,47]; 0,8639 0,90 [0,28; 3,38]; 0,8639 -0,00 [-0,05; 0,03]; 0,8639
<b>SOC: Augenerkrankungen</b>	255	9 (3,5)	NE [NE; NE]	131	4 (3,1)	NE [NE; NE]	0,89 [0,28; 3,32]; 0,8478	1,16 [0,37; 4,35]; 0,8046 1,16 [0,38; 4,20]; 0,8046 0,00 [-0,04; 0,04]; 0,8046
<b>SOC: Chirurgische und medizinische Eingriffe</b>	255	10 (3,9)	NE [NE; NE]	131	3 (2,3)	NE [NE; NE]	1,69 [0,51; 7,56]; 0,4248	1,74 [0,52; 7,87]; 0,3853 1,71 [0,53; 7,54]; 0,3853 0,02 [-0,02; 0,05]; 0,3853
<b>SOC: Endokrine Erkrankungen</b>	255	4 (1,6)	NE [NE; NE]	131	9 (6,9)	NE [NE; NE]	<b>0,20</b> <b>[0,05; 0,62];</b> <b>0,0033</b>	0,22 [0,06; 0,68]; 0,0083 0,23 [0,06; 0,69]; 0,0083 -0,05 [-0,11; -0,01]; 0,0083
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	255	62 (24,3)	NE [NE; NE]	131	28 (21,4)	NE [NE; NE]	1,04 [0,67; 1,65]; 0,8671	1,18 [0,72; 1,98]; 0,5157 1,14 [0,78; 1,72]; 0,5157 0,03 [-0,06; 0,11]; 0,5157
Dyspnoe	255	22 (8,6)	NE [NE; NE]	131	3 (2,3)	NE [NE; NE]	<b>4,05</b> <b>[1,40; 17,15];</b> <b>0,0142</b>	4,03 [1,36; 17,24]; 0,0094 3,77 [1,34; 15,71]; 0,0094 0,06 [0,02; 0,11]; 0,0094
Epistaxis	255	18 (7,1)	NE [NE; NE]	131	7 (5,3)	NE [NE; NE]	1,28 [0,56; 3,31]; 0,5776	1,35 [0,57; 3,54]; 0,5105 1,32 [0,59; 3,32]; 0,5105 0,02 [-0,04; 0,07]; 0,5105
Husten	255	11 (4,3)	NE [NE; NE]	131	6 (4,6)	NE [NE; NE]	0,87 [0,32; 2,58]; 0,7899	0,94 [0,35; 2,78]; 0,9041 0,94 [0,37; 2,68]; 0,9041 -0,00 [-0,05; 0,04]; 0,9041
Rhinorrhoe	255	5 (2,0)	NE [NE; NE]	131	3 (2,3)	NE [NE; NE]	0,82 [0,20; 4,00]; 0,7811	0,85 [0,21; 4,21]; 0,8310 0,86 [0,21; 4,12]; 0,8310 -0,00 [-0,04; 0,03]; 0,8310

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

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab	
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Schmerzen im Oropharynx	255	4 (1,6)	NE [NE; NE]	131	4 (3,1)	NE [NE; NE]	0,47 [0,11; 2,01]; 0,2793	0,51 [0,12; 2,17]; 0,3452 0,51 [0,12; 2,14]; 0,3452 -0,01 [-0,06; 0,02]; 0,3452
<b>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	255	44 (17,3)	NE [NE; NE]	131	19 (14,5)	NE [NE; NE]	1,16 [0,68; 2,04]; 0,5923	1,23 [0,69; 2,25]; 0,4852 1,19 [0,74; 2,00]; 0,4852 0,03 [-0,05; 0,10]; 0,4852
Alopezie	255	8 (3,1)	NE [NE; NE]	131	2 (1,5)	NE [NE; NE]	2,02 [0,50; 13,47]; 0,3661	2,09 [0,51; 13,97]; 0,3245 2,05 [0,52; 13,49]; 0,3245 0,02 [-0,02; 0,05]; 0,3245
Ausschlag	255	10 (3,9)	NE [NE; NE]	131	7 (5,3)	NE [NE; NE]	0,76 [0,29; 2,11]; 0,5832	0,72 [0,27; 2,03]; 0,5251 0,73 [0,29; 1,98]; 0,5251 -0,01 [-0,07; 0,03]; 0,5251
Erythem	255	8 (3,1)	NE [NE; NE]	131	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,0569	9,03 [0,52; 157,72]; 0,1315 8,77 [0,51; 150,70]; 0,1347 0,03 [0,01; 0,05]; 0,0115
Pruritus	255	5 (2,0)	NE [NE; NE]	131	3 (2,3)	NE [NE; NE]	0,81 [0,20; 3,98]; 0,7736	0,85 [0,21; 4,21]; 0,8310 0,86 [0,21; 4,12]; 0,8310 -0,00 [-0,04; 0,03]; 0,8310
<b>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	255	27 (10,6)	NE [NE; NE]	131	24 (18,3)	NE [NE; NE]	<b>0,50</b> <b>[0,29; 0,88];</b> <b>0,0133</b>	0,53 [0,29; 0,96]; 0,0373 0,58 [0,35; 0,97]; 0,0373 -0,08 [-0,16; -0,00]; 0,0373
Proteinurie	255	19 (7,5)	NE [NE; NE]	131	19 (14,5)	NE [NE; NE]	<b>0,46</b> <b>[0,24; 0,89];</b> <b>0,0163</b>	0,47 [0,24; 0,94]; 0,0316 0,51 [0,28; 0,94]; 0,0316 -0,07 [-0,14; -0,01]; 0,0316
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	255	148 (58,0)	4,8 [2,8; 12,3]	131	41 (31,3)	NE [NE; NE]	<b>2,43</b> <b>[1,73; 3,49];</b> <b>&lt;0,0001</b>	3,04 [1,96; 4,77]; <0,0001 1,85 [1,43; 2,48]; <0,0001 0,27 [0,17; 0,36]; <0,0001

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

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab	
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Anämie	255	102 (40,0)	NE [NE; NE]	131	12 (9,2)	NE [NE; NE]	<b>5,43</b> [3,10; 10,43]; <b>&lt;0,0001</b>	6,61 [3,60; 13,19]; <0,0001 4,37 [2,62; 8,11]; <0,0001 0,31 [0,23; 0,38]; <0,0001
Leukopenie	255	46 (18,0)	NE [NE; NE]	131	11 (8,4)	NE [NE; NE]	<b>2,34</b> [1,26; 4,78]; <b>0,0097</b>	2,40 [1,24; 5,04]; 0,0085 2,15 [1,20; 4,24]; 0,0085 0,10 [0,03; 0,16]; 0,0085
Lymphopenie	255	60 (23,5)	NE [NE; NE]	131	10 (7,6)	NE [NE; NE]	<b>3,36</b> [1,79; 6,99]; <b>0,0002</b>	3,72 [1,91; 7,98]; <0,0001 3,08 [1,72; 6,22]; <0,0001 0,16 [0,09; 0,23]; <0,0001
Neutropenie	255	30 (11,8)	NE [NE; NE]	131	15 (11,5)	NE [NE; NE]	0,96 [0,52; 1,84]; 0,8855	1,03 [0,54; 2,04]; 0,9273 1,03 [0,58; 1,90]; 0,9273 0,00 [-0,07; 0,07]; 0,9273
Thrombozytopenie	255	12 (4,7)	NE [NE; NE]	131	3 (2,3)	NE [NE; NE]	1,88 [0,59; 8,31]; 0,3264	2,11 [0,66; 9,37]; 0,2247 2,05 [0,67; 8,90]; 0,2247 0,02 [-0,02; 0,06]; 0,2247
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	255	189 (74,1)	0,8 [0,5; 1,9]	131	83 (63,4)	6,9 [3,4; 10,6]	<b>1,56</b> [1,20; 2,04]; <b>0,0012</b>	1,66 [1,05; 2,60]; 0,0297 1,17 [1,01; 1,37]; 0,0297 0,11 [0,01; 0,21]; 0,0297
Abdominalschmerz	255	56 (22,0)	NE [NE; NE]	131	32 (24,4)	NE [NE; NE]	0,84 [0,55; 1,32]; 0,4401	0,87 [0,53; 1,44]; 0,5858 0,90 [0,62; 1,33]; 0,5858 -0,02 [-0,12; 0,06]; 0,5858
Darmobstruktion	255	5 (2,0)	NE [NE; NE]	131	1 (0,8)	NE [NE; NE]	1,83 [0,29; 35,00]; 0,5771	2,60 [0,41; 50,06]; 0,3394 2,57 [0,42; 48,92]; 0,3394 0,01 [-0,02; 0,04]; 0,3394
Diarrhö	255	50 (19,6)	NE [NE; NE]	131	25 (19,1)	NE [NE; NE]	1,01 [0,63; 1,67]; 0,9506	1,03 [0,61; 1,79]; 0,9019 1,03 [0,68; 1,61]; 0,9019 0,01 [-0,08; 0,09]; 0,9019

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

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab	
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Dyspepsie	255	12 (4,7)	NE [NE; NE]	131	3 (2,3)	NE [NE; NE]	1,78 [0,56; 7,87]; 0,3692	2,11 [0,66; 9,37]; 0,2247 2,05 [0,67; 8,90]; 0,2247 0,02 [-0,02; 0,06]; 0,2247
Erbrechen	255	54 (21,2)	NE [NE; NE]	131	16 (12,2)	NE [NE; NE]	<b>1,77</b> <b>[1,03; 3,20];</b> <b>0,0438</b>	1,93 [1,08; 3,63]; 0,0263 1,73 [1,06; 3,02]; 0,0263 0,09 [0,01; 0,16]; 0,0263
Hämorrhoiden	255	7 (2,7)	NE [NE; NE]	131	4 (3,1)	NE [NE; NE]	0,84 [0,25; 3,24]; 0,7851	0,90 [0,27; 3,47]; 0,8639 0,90 [0,28; 3,38]; 0,8639 -0,00 [-0,05; 0,03]; 0,8639
Obstipation	255	28 (11,0)	NE [NE; NE]	131	15 (11,5)	NE [NE; NE]	0,87 [0,47; 1,69]; 0,6718	0,95 [0,50; 1,90]; 0,8897 0,96 [0,54; 1,78]; 0,8897 -0,00 [-0,08; 0,06]; 0,8897
Schmerzen Oberbauch	255	10 (3,9)	NE [NE; NE]	131	4 (3,1)	NE [NE; NE]	1,17 [0,39; 4,26]; 0,7958	1,30 [0,42; 4,80]; 0,6614 1,28 [0,44; 4,61]; 0,6614 0,01 [-0,04; 0,05]; 0,6614
Stomatitis	255	12 (4,7)	NE [NE; NE]	131	2 (1,5)	NE [NE; NE]	3,35 [0,91; 21,59]; 0,0951	3,19 [0,85; 20,66]; 0,0897 3,08 [0,86; 19,62]; 0,0897 0,03 [-0,01; 0,07]; 0,0897
Subileus	255	2 (0,8)	NE [NE; NE]	131	2 (1,5)	NE [NE; NE]	0,60 [0,07; 5,12]; 0,6125	0,51 [0,08; 3,34]; 0,4599 0,51 [0,06; 4,24]; 0,5069 -0,01 [-0,04; 0,01]; 0,5069
Übelkeit	255	144 (56,5)	2,9 [0,8; 14,5]	131	30 (22,9)	NE [NE; NE]	<b>3,38</b> <b>[2,30; 5,13];</b> <b>&lt;0,0001</b>	4,37 [2,74; 7,12]; <0,0001 2,47 [1,81; 3,52]; <0,0001 0,34 [0,24; 0,43]; <0,0001
Zahnfleischbluten	255	9 (3,5)	NE [NE; NE]	131	2 (1,5)	NE [NE; NE]	2,38 [0,60; 15,78]; 0,2596	2,36 [0,60; 15,63]; 0,2385 2,31 [0,61; 15,02]; 0,2385 0,02 [-0,02; 0,05]; 0,2385

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

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab	
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Zahnschmerzen	255	6 (2,4)	NE [NE; NE]	131	3 (2,3)	NE [NE; NE]	1,04 [0,27; 5,02]; 0,9527	1,03 [0,27; 4,93]; 0,9690 1,03 [0,28; 4,81]; 0,9690 0,00 [-0,04; 0,03]; 0,9690
<b>SOC: Erkrankungen des Immunsystems</b>	255	7 (2,7)	NE [NE; NE]	131	1 (0,8)	NE [NE; NE]	3,67 [0,64; 69,24]; 0,1965	3,67 [0,64; 68,96]; 0,1603 3,60 [0,65; 66,85]; 0,1603 0,02 [-0,01; 0,05]; 0,1603
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>	255	87 (34,1)	NE [NE; NE]	131	32 (24,4)	NE [NE; NE]	1,48 [0,99; 2,25]; 0,0607	1,60 [1,003; 2,60]; 0,0483 1,40 [1,002; 2,01]; 0,0483 0,10 [0,001; 0,19]; 0,0483
Dysgeusie	255	23 (9,0)	NE [NE; NE]	131	2 (1,5)	NE [NE; NE]	<b>6,19</b> <b>[1,82; 38,62];</b> <b>0,0049</b>	6,39 [1,85; 40,24]; 0,0016 5,91 [1,79; 36,45]; 0,0016 0,07 [0,03; 0,12]; 0,0016
Kopfschmerzen	255	39 (15,3)	NE [NE; NE]	131	22 (16,8)	NE [NE; NE]	0,89 [0,53; 1,53]; 0,6675	0,89 [0,51; 1,60]; 0,7032 0,91 [0,57; 1,50]; 0,7032 -0,01 [-0,10; 0,06]; 0,7032
Periphere Neuropathie	255	22 (8,6)	NE [NE; NE]	131	5 (3,8)	NE [NE; NE]	2,45 [0,997; 7,33]; 0,0637	2,38 [0,95; 7,24]; 0,0657 2,26 [0,95; 6,63]; 0,0657 0,05 [-0,00; 0,10]; 0,0657
Polyneuropathie	255	8 (3,1)	NE [NE; NE]	131	2 (1,5)	NE [NE; NE]	2,10 [0,52; 13,95]; 0,3386	2,09 [0,51; 13,97]; 0,3245 2,05 [0,52; 13,49]; 0,3245 0,02 [-0,02; 0,05]; 0,3245
Schwindelgefühl	255	8 (3,1)	NE [NE; NE]	131	3 (2,3)	NE [NE; NE]	1,30 [0,37; 5,97]; 0,7019	1,38 [0,39; 6,39]; 0,6297 1,37 [0,40; 6,18]; 0,6297 0,01 [-0,03; 0,04]; 0,6297
<b>SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	255	10 (3,9)	NE [NE; NE]	131	8 (6,1)	NE [NE; NE]	0,59 [0,23; 1,56]; 0,2663	0,63 [0,24; 1,68]; 0,3442 0,64 [0,26; 1,65]; 0,3442 -0,02 [-0,08; 0,02]; 0,3442

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

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab	
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Vertigo	255	6 (2,4)	NE [NE; NE]	131	6 (4,6)	NE [NE; NE]	0,48 [0,15; 1,56]; 0,2022	0,50 [0,15; 1,63]; 0,2450 0,51 [0,16; 1,61]; 0,2450 -0,02 [-0,07; 0,01]; 0,2450
<b>SOC: Gefäßerkrankungen</b>	255	137 (53,7)	8,3 [5,8; 14,9]	131	82 (62,6)	4,9 [3,4; 8,4]	0,81 [0,61; 1,07]; 0,1305	0,69 [0,45; 1,06]; 0,0946 0,86 [0,72; 1,03]; 0,0946 -0,09 [-0,19; 0,02]; 0,0946
Hitzewallung	255	7 (2,7)	NE [NE; NE]	131	3 (2,3)	NE [NE; NE]	1,08 [0,30; 5,04]; 0,9058	1,20 [0,33; 5,66]; 0,7878 1,20 [0,34; 5,49]; 0,7878 0,00 [-0,03; 0,04]; 0,7878
Hypertonie	255	122 (47,8)	14,1 [8,3; NE]	131	78 (59,5)	5,4 [3,3; 11,0]	<b>0,72</b> <b>[0,54; 0,97];</b> <b>0,0301</b>	0,62 [0,41; 0,95]; 0,0290 0,80 [0,67; 0,98]; 0,0290 -0,12 [-0,22; -0,01]; 0,0290
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>	255	7 (2,7)	NE [NE; NE]	131	7 (5,3)	NE [NE; NE]	0,43 [0,14; 1,29]; 0,1140	0,50 [0,17; 1,49]; 0,2079 0,51 [0,18; 1,47]; 0,2079 -0,03 [-0,08; 0,01]; 0,2079
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	255	128 (50,2)	15,0 [11,0; 21,5]	131	63 (48,1)	16,4 [9,0; NE]	0,98 [0,72; 1,34]; 0,8979	1,09 [0,71; 1,66]; 0,6953 1,04 [0,85; 1,31]; 0,6953 0,02 [-0,08; 0,13]; 0,6953
Bronchitis	255	13 (5,1)	NE [NE; NE]	131	3 (2,3)	NE [NE; NE]	2,27 [0,73; 9,92]; 0,1915	2,29 [0,72; 10,13]; 0,1691 2,23 [0,73; 9,58]; 0,1691 0,03 [-0,01; 0,07]; 0,1691
Gastroenteritis	255	13 (5,1)	NE [NE; NE]	131	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,0119	14,64 [0,86; 248,26]; 0,0631 13,92 [0,83; 232,36]; 0,0667 0,05 [0,02; 0,08]; 0,0007

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

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab	
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Gingivitis	255	7 (2,7)	NE [NE; NE]	131	2 (1,5)	NE [NE; NE]	1,87 [0,44; 12,68]; 0,4343	1,82 [0,43; 12,33]; 0,4367 1,80 [0,44; 11,95]; 0,4367 0,01 [-0,02; 0,04]; 0,4367
Grippe	255	8 (3,1)	NE [NE; NE]	131	1 (0,8)	NE [NE; NE]	3,38 [0,62; 62,93]; 0,2231	4,21 [0,76; 78,53]; 0,1092 4,11 [0,77; 75,81]; 0,1092 0,02 [-0,01; 0,05]; 0,1092
Harnwegsinfektion	255	41 (16,1)	NE [NE; NE]	131	12 (9,2)	NE [NE; NE]	1,77 [0,95; 3,55]; 0,0811	1,90 [0,99; 3,91]; 0,0542 1,76 [0,99; 3,38]; 0,0542 0,07 [-0,00; 0,13]; 0,0542
Infektion	255	9 (3,5)	NE [NE; NE]	131	1 (0,8)	NE [NE; NE]	4,68 [0,87; 86,59]; 0,1085	4,76 [0,88; 88,16]; 0,0741 4,62 [0,88; 84,77]; 0,0741 0,03 [-0,00; 0,06]; 0,0741
Nasopharyngitis	255	15 (5,9)	NE [NE; NE]	131	10 (7,6)	NE [NE; NE]	0,66 [0,30; 1,53]; 0,3109	0,76 [0,33; 1,79]; 0,5130 0,77 [0,36; 1,73]; 0,5130 -0,02 [-0,08; 0,03]; 0,5130
Pharyngitis	255	8 (3,1)	NE [NE; NE]	131	4 (3,1)	NE [NE; NE]	0,88 [0,28; 3,35]; 0,8428	1,03 [0,32; 3,91]; 0,9641 1,03 [0,33; 3,79]; 0,9641 0,00 [-0,04; 0,04]; 0,9641
Rhinitis	255	10 (3,9)	NE [NE; NE]	131	4 (3,1)	NE [NE; NE]	1,17 [0,38; 4,30]; 0,7973	1,30 [0,42; 4,80]; 0,6614 1,28 [0,44; 4,61]; 0,6614 0,01 [-0,04; 0,05]; 0,6614
Zahnabszess	255	8 (3,1)	NE [NE; NE]	131	4 (3,1)	NE [NE; NE]	1,08 [0,34; 4,07]; 0,9033	1,03 [0,32; 3,91]; 0,9641 1,03 [0,33; 3,79]; 0,9641 0,00 [-0,04; 0,04]; 0,9641
Zahninfektion	255	7 (2,7)	NE [NE; NE]	131	2 (1,5)	NE [NE; NE]	1,57 [0,38; 10,55]; 0,5740	1,82 [0,43; 12,33]; 0,4367 1,80 [0,44; 11,95]; 0,4367 0,01 [-0,02; 0,04]; 0,4367

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

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab	
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Zystitis	255	11 (4,3)	NE [NE; NE]	131	9 (6,9)	NE [NE; NE]	0,62 [0,25; 1,55]; 0,2851	0,61 [0,25; 1,55]; 0,2929 0,63 [0,27; 1,52]; 0,2929 -0,03 [-0,08; 0,02]; 0,2929
<b>SOC: Psychiatrische Erkrankungen</b>	255	21 (8,2)	NE [NE; NE]	131	13 (9,9)	NE [NE; NE]	0,77 [0,39; 1,59]; 0,4585	0,81 [0,40; 1,72]; 0,5827 0,83 [0,43; 1,65]; 0,5827 -0,02 [-0,08; 0,04]; 0,5827
Angst	255	7 (2,7)	NE [NE; NE]	131	5 (3,8)	NE [NE; NE]	0,67 [0,21; 2,29]; 0,4979	0,71 [0,22; 2,44]; 0,5716 0,72 [0,23; 2,39]; 0,5716 -0,01 [-0,06; 0,03]; 0,5716
Depression	255	6 (2,4)	NE [NE; NE]	131	1 (0,8)	NE [NE; NE]	2,62 [0,44; 49,87]; 0,3601	3,13 [0,53; 59,48]; 0,2339 3,08 [0,53; 57,89]; 0,2339 0,02 [-0,01; 0,04]; 0,2339
Schlafstörung	255	7 (2,7)	NE [NE; NE]	131	7 (5,3)	NE [NE; NE]	0,50 [0,17; 1,49]; 0,1968	0,50 [0,17; 1,49]; 0,2079 0,51 [0,18; 1,47]; 0,2079 -0,03 [-0,08; 0,01]; 0,2079
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	255	106 (41,6)	NE [NE; NE]	131	57 (43,5)	NE [NE; NE]	0,88 [0,64; 1,22]; 0,4318	0,92 [0,60; 1,42]; 0,7146 0,96 [0,75; 1,23]; 0,7146 -0,02 [-0,12; 0,08]; 0,7146
Arthralgie	255	64 (25,1)	NE [NE; NE]	131	30 (22,9)	NE [NE; NE]	1,08 [0,70; 1,70]; 0,7283	1,13 [0,69; 1,87]; 0,6327 1,10 [0,76; 1,63]; 0,6327 0,02 [-0,07; 0,11]; 0,6327
Muskelspasmen	255	11 (4,3)	NE [NE; NE]	131	8 (6,1)	NE [NE; NE]	0,62 [0,25; 1,62]; 0,3068	0,69 [0,27; 1,83]; 0,4478 0,71 [0,29; 1,78]; 0,4478 -0,02 [-0,07; 0,03]; 0,4478
Myalgie	255	21 (8,2)	NE [NE; NE]	131	7 (5,3)	NE [NE; NE]	1,60 [0,71; 4,09]; 0,2795	1,59 [0,69; 4,13]; 0,2882 1,54 [0,71; 3,83]; 0,2882 0,03 [-0,03; 0,08]; 0,2882

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

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab	
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Nackenschmerzen	255	4 (1,6)	NE [NE; NE]	131	5 (3,8)	NE [NE; NE]	0,42 [0,10; 1,60]; 0,1864	0,40 [0,10; 1,54]; 0,1794 0,41 [0,10; 1,53]; 0,1794 -0,02 [-0,07; 0,01]; 0,1794
Rückenschmerzen	255	17 (6,7)	NE [NE; NE]	131	8 (6,1)	NE [NE; NE]	0,92 [0,40; 2,28]; 0,8429	1,10 [0,47; 2,76]; 0,8317 1,09 [0,50; 2,61]; 0,8317 0,01 [-0,05; 0,05]; 0,8317
Schmerz in einer Extremität	255	17 (6,7)	NE [NE; NE]	131	8 (6,1)	NE [NE; NE]	1,16 [0,51; 2,87]; 0,7297	1,10 [0,47; 2,76]; 0,8317 1,09 [0,50; 2,61]; 0,8317 0,01 [-0,05; 0,05]; 0,8317
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	255	9 (3,5)	NE [NE; NE]	131	9 (6,9)	NE [NE; NE]	0,53 [0,21; 1,37]; 0,1739	0,50 [0,19; 1,30]; 0,1510 0,51 [0,21; 1,29]; 0,1510 -0,03 [-0,09; 0,01]; 0,1510
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	255	30 (11,8)	NE [NE; NE]	131	9 (6,9)	NE [NE; NE]	1,51 [0,74; 3,39]; 0,2790	1,81 [0,86; 4,15]; 0,1198 1,71 [0,88; 3,73]; 0,1198 0,05 [-0,01; 0,11]; 0,1198
Appetit vermindert	255	23 (9,0)	NE [NE; NE]	131	4 (3,1)	NE [NE; NE]	<b>2,74</b> <b>[1,05; 9,36];</b> <b>0,0543</b>	3,15 [1,18; 10,91]; 0,0202 2,95 [1,17; 9,92]; 0,0202 0,06 [0,01; 0,11]; 0,0202
<b>SOC: Untersuchungen</b>	255	73 (28,6)	NE [NE; NE]	131	29 (22,1)	NE [NE; NE]	1,31 [0,86; 2,06]; 0,2213	1,41 [0,87; 2,34]; 0,1668 1,29 [0,90; 1,92]; 0,1668 0,06 [-0,03; 0,15]; 0,1668
Gewicht erhöht	255	11 (4,3)	NE [NE; NE]	131	10 (7,6)	NE [NE; NE]	0,53 [0,22; 1,30]; 0,1504	0,55 [0,22; 1,34]; 0,1834 0,57 [0,24; 1,32]; 0,1834 -0,03 [-0,09; 0,01]; 0,1834
Kreatinin im Blut erhöht	255	13 (5,1)	NE [NE; NE]	131	1 (0,8)	NE [NE; NE]	<b>6,54</b> <b>[1,28; 119,35];</b> <b>0,0386</b>	6,98 [1,37; 127,51]; 0,0151 6,68 [1,35; 120,60]; 0,0151 0,04 [0,01; 0,08]; 0,0151

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

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab	
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Leukozytenzahl erniedrigt	255	8 (3,1)	NE [NE; NE]	131	2 (1,5)	NE [NE; NE]	1,64 [0,41; 10,93]; 0,5261	2,09 [0,51; 13,97]; 0,3245 2,05 [0,52; 13,49]; 0,3245 0,02 [-0,02; 0,05]; 0,3245
Lymphozytenzahl erniedrigt	255	7 (2,7)	NE [NE; NE]	131	1 (0,8)	NE [NE; NE]	3,50 [0,62; 65,62]; 0,2131	3,67 [0,64; 68,96]; 0,1603 3,60 [0,65; 66,85]; 0,1603 0,02 [-0,01; 0,05]; 0,1603
Neutrophilenzahl erniedrigt	255	20 (7,8)	NE [NE; NE]	131	6 (4,6)	NE [NE; NE]	1,72 [0,73; 4,75]; 0,2477	1,77 [0,73; 4,95]; 0,2119 1,71 [0,75; 4,59]; 0,2119 0,03 [-0,02; 0,08]; 0,2119
Thrombozytenzahl vermindert	255	5 (2,0)	NE [NE; NE]	131	1 (0,8)	NE [NE; NE]	3,06 [0,49; 58,98]; 0,2847	2,60 [0,41; 50,06]; 0,3394 2,57 [0,42; 48,92]; 0,3394 0,01 [-0,02; 0,04]; 0,3394
<b>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	255	15 (5,9)	NE [NE; NE]	131	9 (6,9)	NE [NE; NE]	0,72 [0,31; 1,73]; 0,4350	0,85 [0,37; 2,07]; 0,7056 0,86 [0,39; 1,99]; 0,7056 -0,01 [-0,07; 0,04]; 0,7056

Datenstand: 22.03.2020

Analyse-Set: Safety-Analysis-Set (Patientinnen mit positivem HRD-Status)

Darstellung für UE unabhängig, die bei mindestens 10 (und 1%) der Patientinnen für einen Studienarm mit N>100 Patientinnen oder mindestens bei 10% Patientinnen für einen Studienarm mit N≤100 Patientinnen aufgetreten sind.

a: Kaplan-Meier-Methode.

b: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung.

c: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell mit der Behandlung als Faktor. KI und Tests basieren auf der Profil-Likelihood; p-Werte sind zweiseitig. Falls in einer der Behandlungsgruppen kein Ereignis auftritt, so wird eine Nullzellenkorrektur verwendet (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel).

Quelle: [1]

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, HR: Hazard Ratio, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis, NC: Nicht berechenbar, NE: Nicht erreicht, OR: Odds Ratio, PT: Bevorzugter Begriff, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse, tBRCA: Tumor-BRCA, UE: Unerwünschtes Ereignis, vs.: Versus

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalysen der häufigen UE jeglichen Schweregrades lagen bei folgenden SOC oder PT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

- UE der **SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** traten bei 61,2% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 43,5% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 1,70 [1,26; 2,33]; p=0,0006). Der beobachtete Effekt beruht im Wesentlichen auf dem PT Ermüdung.
  - Insgesamt wurde für 55,3% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm im Vergleich zu 33,6% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm **Ermüdung** als UE dokumentiert (HR [95%-KI]: 2,01 [1,44; 2,86]; p<0,0001).
- UE der **SOC Endokrine Erkrankungen** wurden bei insgesamt 1,6% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 6,9% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm beobachtet (HR [95%-KI]: 0,20 [0,05; 0,62]; p=0,0033).
- UE des **PT Dyspnoe** (aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) traten bei 8,6% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 2,3% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 4,05 [1,40; 17,15]; p=0,0142).
- UE der **SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege** traten bei 10,6% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 18,3% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 0,50 [0,29; 0,88]; p=0,0133). Der beobachtete Effekt beruhte im Wesentlichen auf dem PT Proteinurie.
  - Insgesamt wurde für 7,5% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm im Vergleich zu 14,5% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm **Proteinurie** als UE dokumentiert (HR [95%-KI]: 0,46 [0,24; 0,89]; p=0,0163).
- UE der **SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** traten bei 58,0% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 31,3% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 2,43 [1,73; 3,49]; p<0,0001). Der beobachtete Effekt beruhte im Wesentlichen auf den PT Anämie, Leukopenie und Lymphopenie.
  - Insgesamt wurde für 40,0% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm im Vergleich zu 9,2% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm **Anämie** als UE dokumentiert (HR [95%-KI]: 5,43 [3,10; 10,43]; p<0,0001).
  - Insgesamt wurde für 18,0% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm im Vergleich zu 8,4% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm **Leukopenie** als UE dokumentiert (HR [95%-KI]: 2,34 [1,26; 4,78]; p=0,0097).
  - Insgesamt wurde für 23,5% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm im Vergleich zu 7,6% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm **Lymphopenie** als UE dokumentiert (HR [95%-KI]: 3,36 [1,79; 6,99]; p=0,0002).

- UE der **SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** traten bei 74,1% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 63,4% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 1,56 [1,20; 2,04]; p=0,0012). Der beobachtete Effekt beruhte im Wesentlichen auf den PT Erbrechen und Übelkeit.
  - Insgesamt wurde für 21,2% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm im Vergleich zu 12,2% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm **Erbrechen** als UE dokumentiert (HR [95%-KI]: 1,77 [1,03; 3,20]; p=0,0438).
  - Insgesamt wurde für 56,5% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm im Vergleich zu 22,9% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm **Übelkeit** als UE dokumentiert (HR [95%-KI]: 3,38 [2,30; 5,13]; p<0,0001).
- UE des **PT Dysgeusie** (aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems) traten bei 9,0% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 1,5% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 6,19 [1,82; 38,62]; p=0,0049).
- UE des **PT Hypertonie** (aus der SOC Gefäßerkrankungen) traten bei 47,8% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 59,5% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 0,72 [0,54; 0,97]; p=0,0301).
- UE des **PT Appetit vermindert** (aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen) traten bei 9,0% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 3,1% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 2,74 [1,05; 9,36]; p=0,0543).
- UE des **PT Kreatinin im Blut erhöht** (aus der SOC Untersuchungen) traten bei 5,1% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 0,8% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 6,54 [1,28; 119,35]; p=0,0386).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven der statistisch signifikanten Ergebnisse werden im Folgenden präsentiert und der Übersichtlichkeit halber auch in Anhang 4-G dargestellt. Die Kaplan-Meier Kurven der nicht statistisch signifikanten Ergebnisse befinden sich ausschließlich in Anhang 4-G.

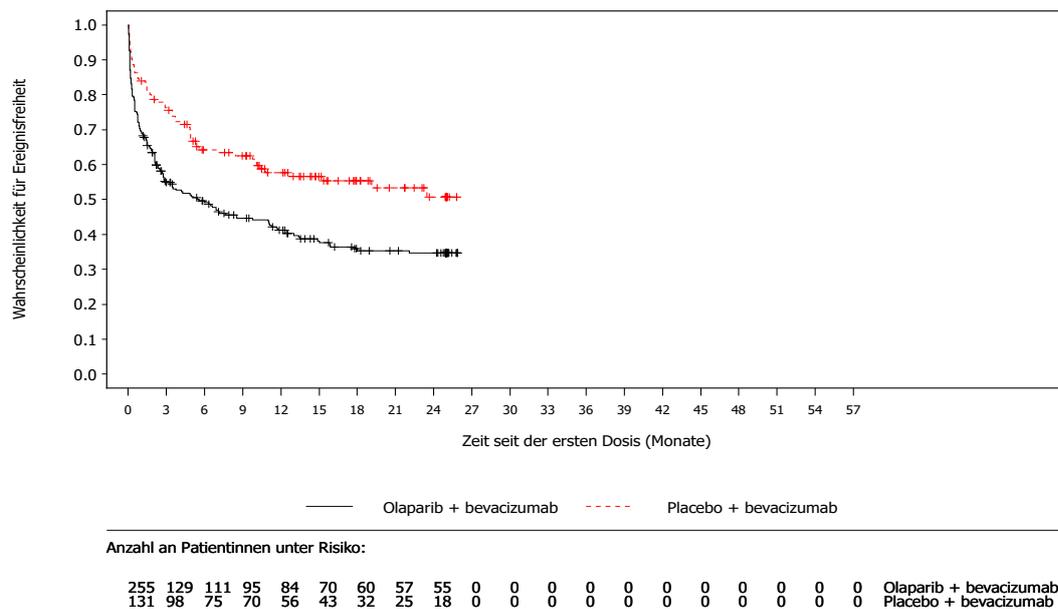


Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

SOC: Systemorganklasse, UE: Unerwünschtes Ereignis

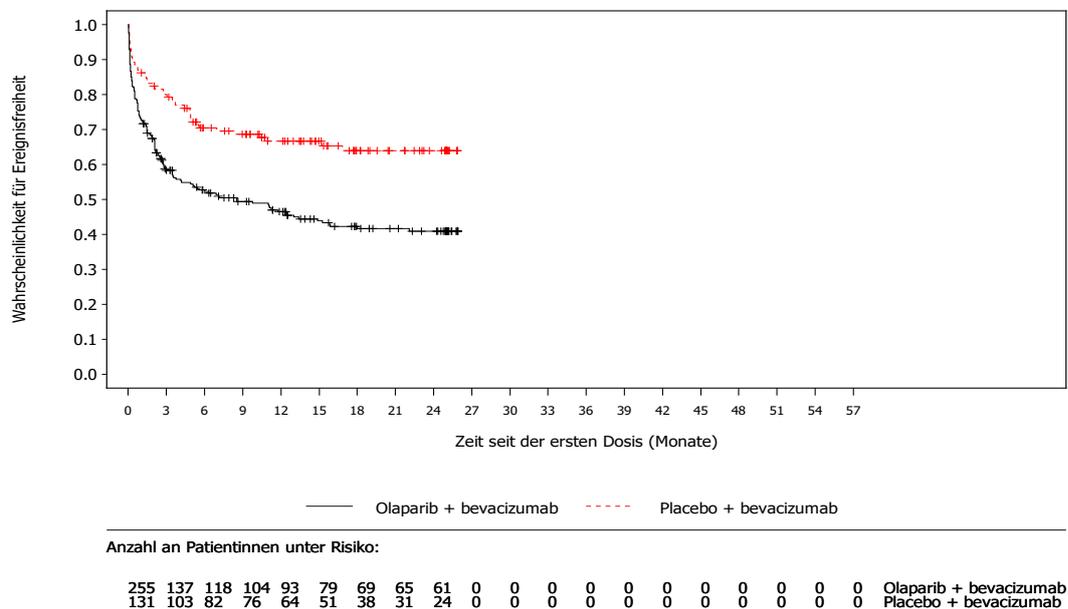


Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE des PT Ermüdung (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

PT: Bevorzugter Begriff, UE: Unerwünschtes Ereignis

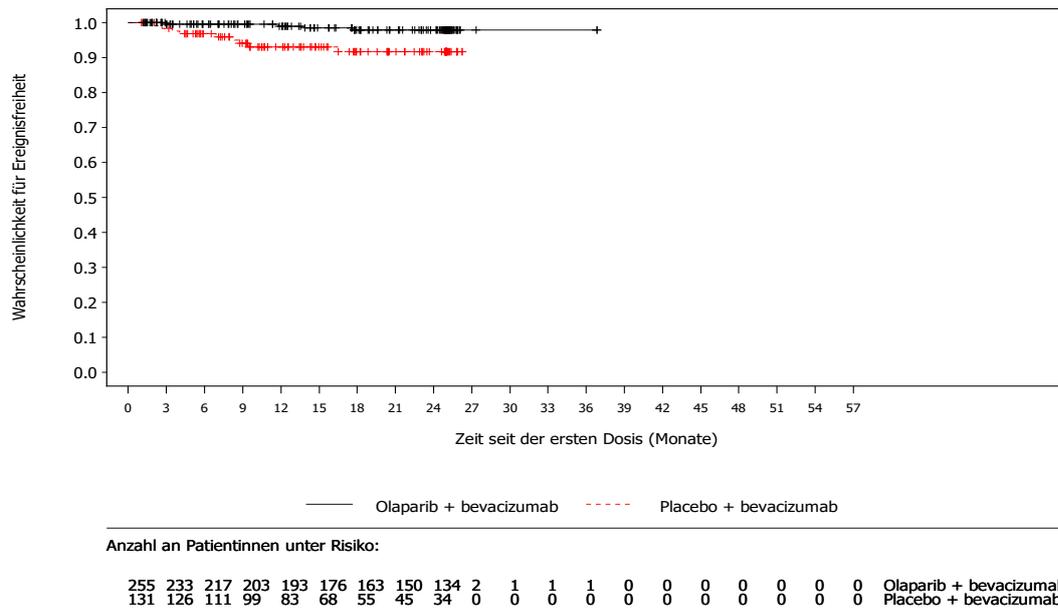


Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE der SOC Endokrine Erkrankungen (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

SOC: Systemorganklasse, UE: Unerwünschtes Ereignis

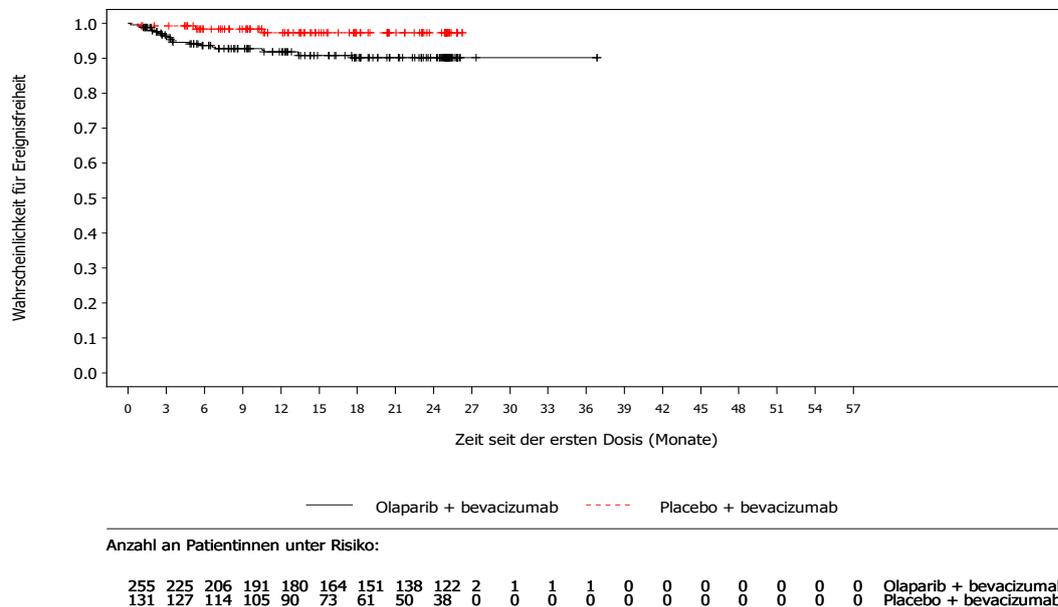


Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE des PT Dyspnoe (aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

PT: Bevorzugter Begriff, SOC: Systemorganklasse, UE: Unerwünschtes Ereignis

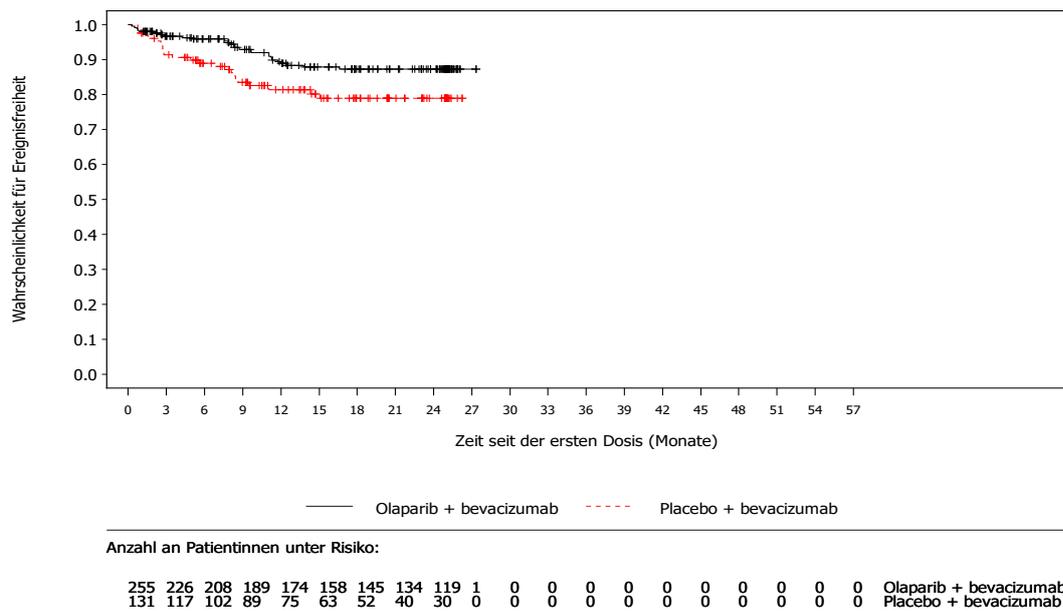


Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

SOC: Systemorganklasse, UE: Unerwünschtes Ereignis

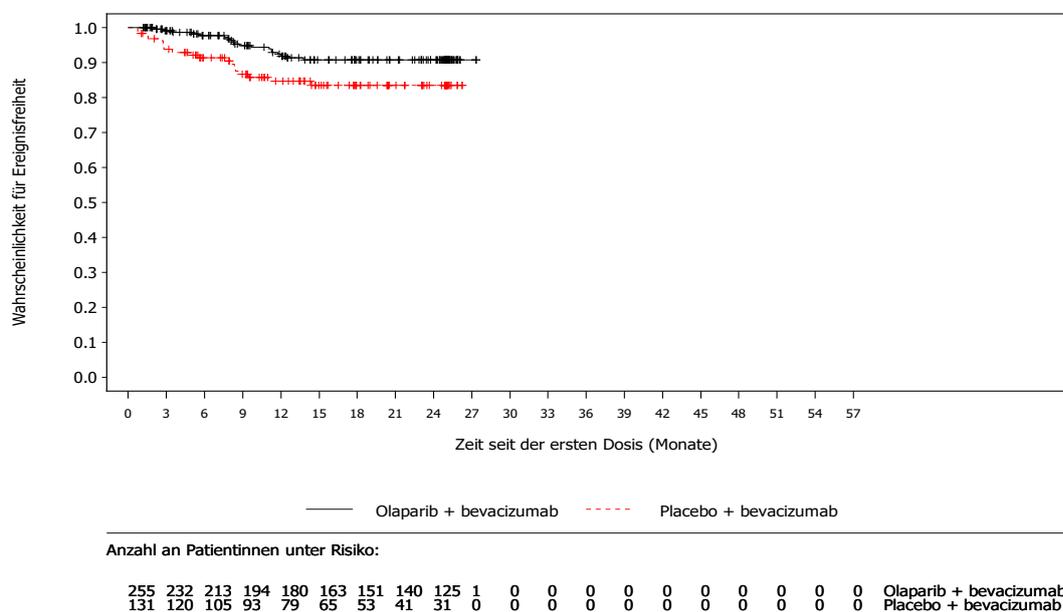


Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE des PT Proteinurie (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

PT: Bevorzugter Begriff, UE: Unerwünschtes Ereignis

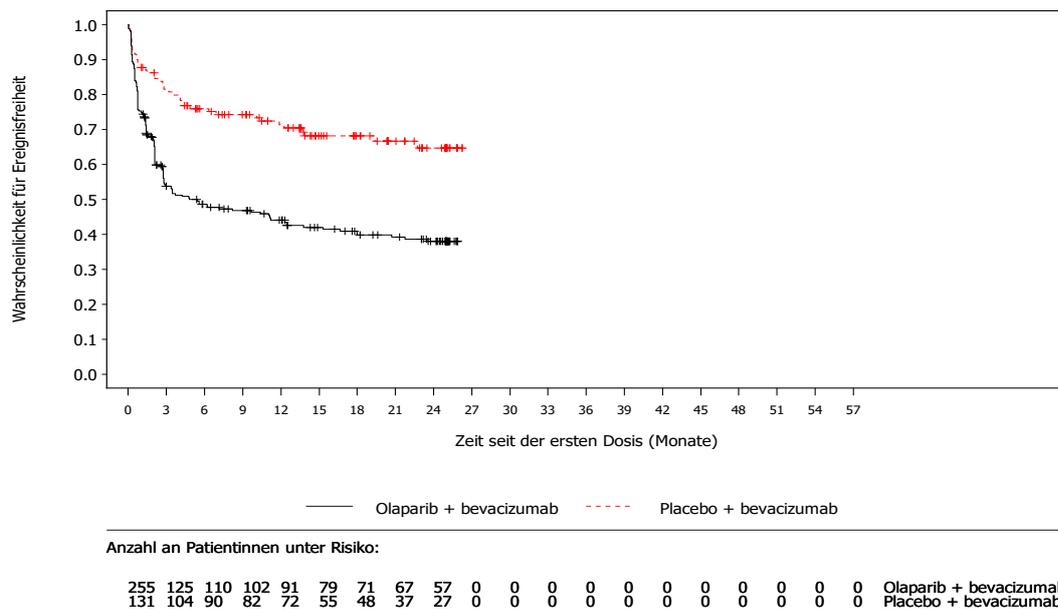


Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

SOC: Systemorganklasse, UE: Unerwünschtes Ereignis

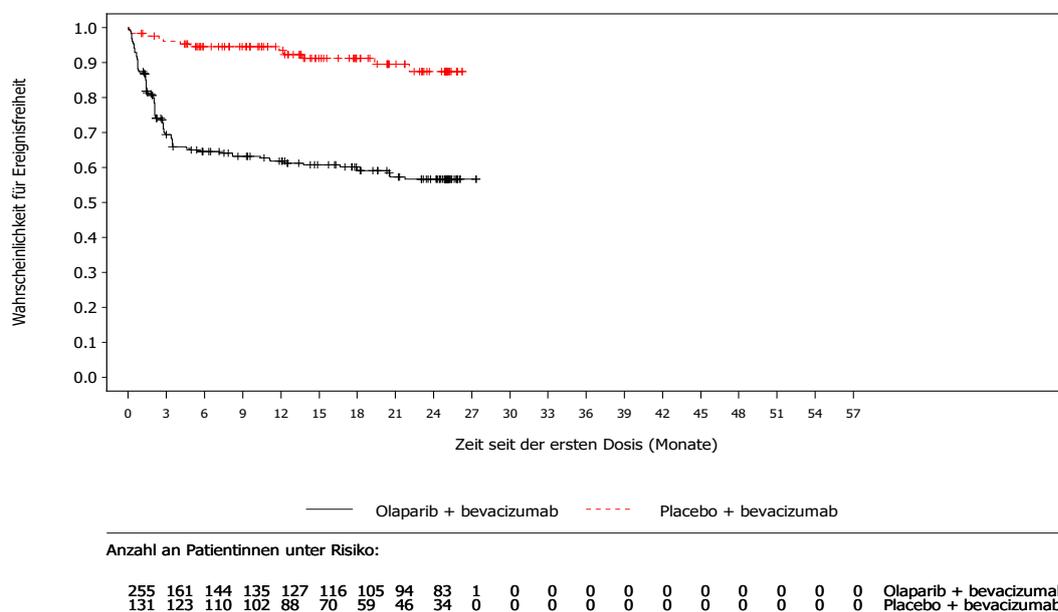


Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE des PT Anämie (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

PT: Bevorzugter Begriff, UE: Unerwünschtes Ereignis

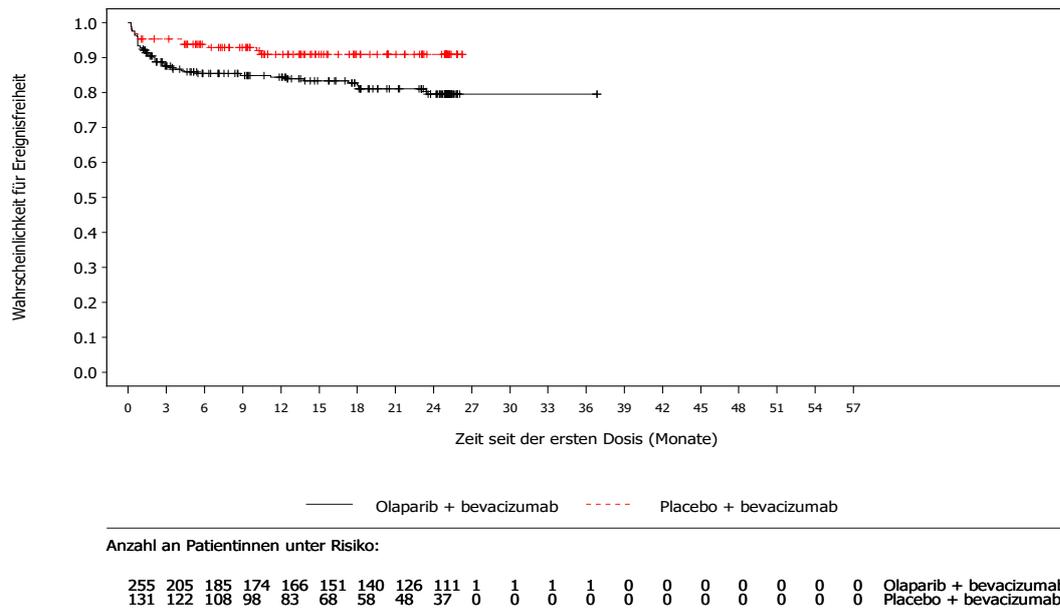


Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE des PT Leukopenie (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

PT: Bevorzugter Begriff, UE: Unerwünschtes Ereignis

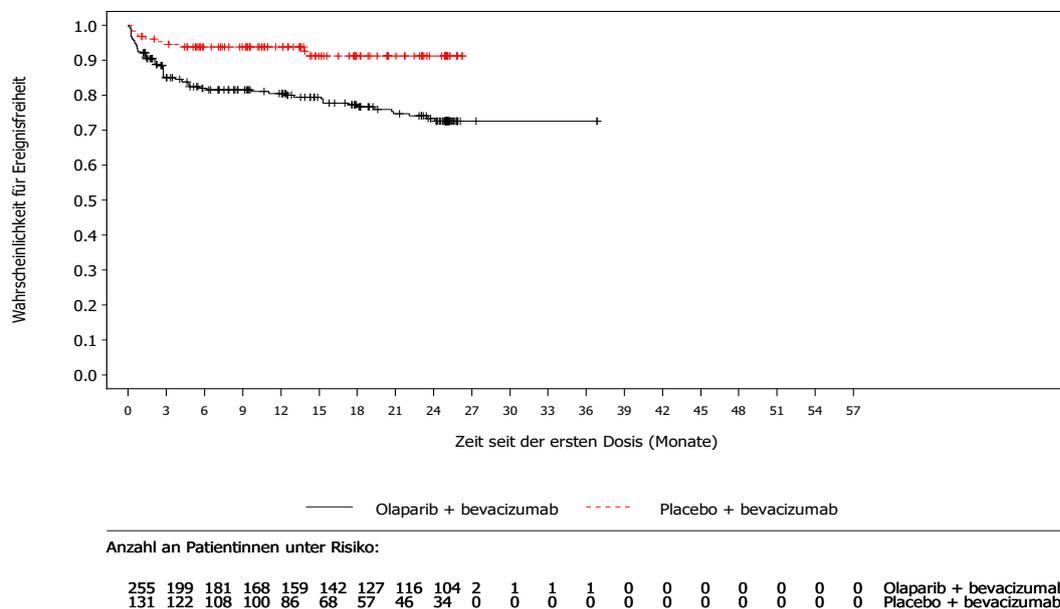


Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE des PT Lymphopenie (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

PT: Bevorzugter Begriff, UE: Unerwünschtes Ereignis

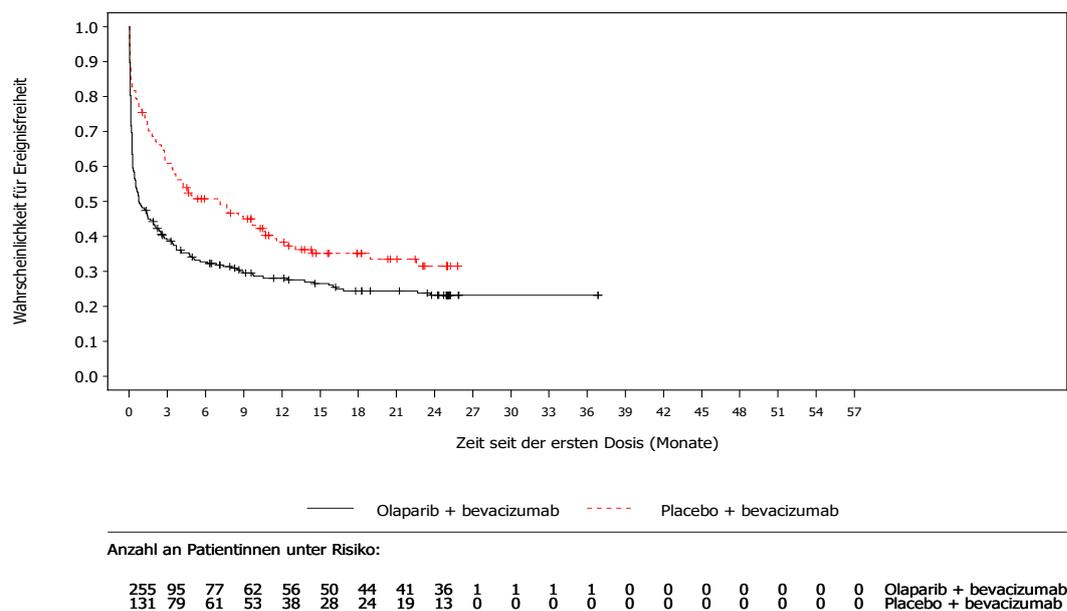


Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

SOC: Systemorganklasse, UE: Unerwünschtes Ereignis

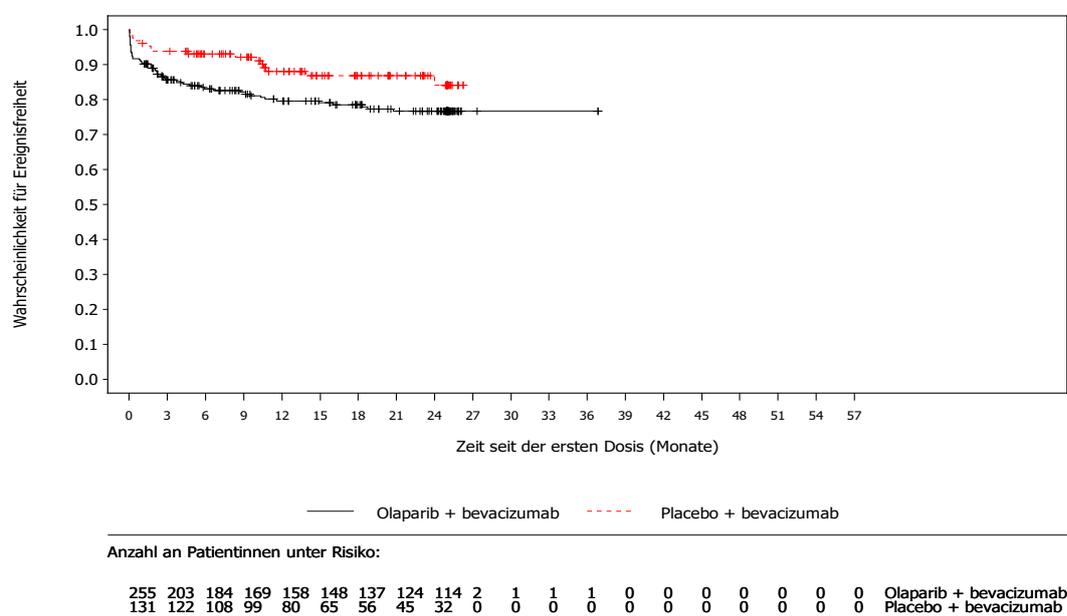


Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE des PT Erbrechen (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

PT: Bevorzugter Begriff, UE: Unerwünschtes Ereignis

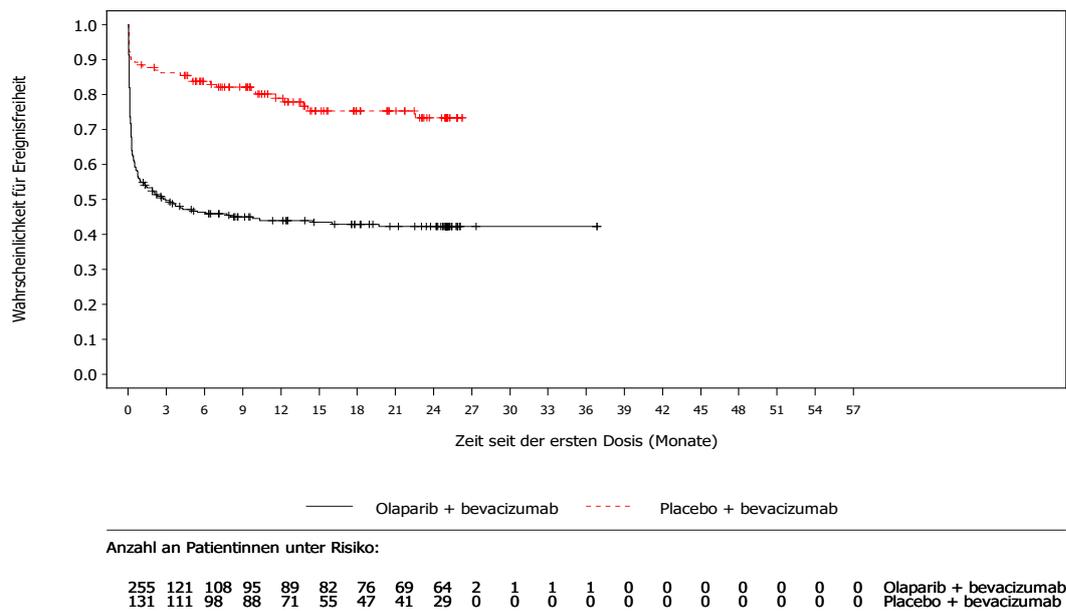


Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE des PT Übelkeit (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

PT: Bevorzugter Begriff, UE: Unerwünschtes Ereignis

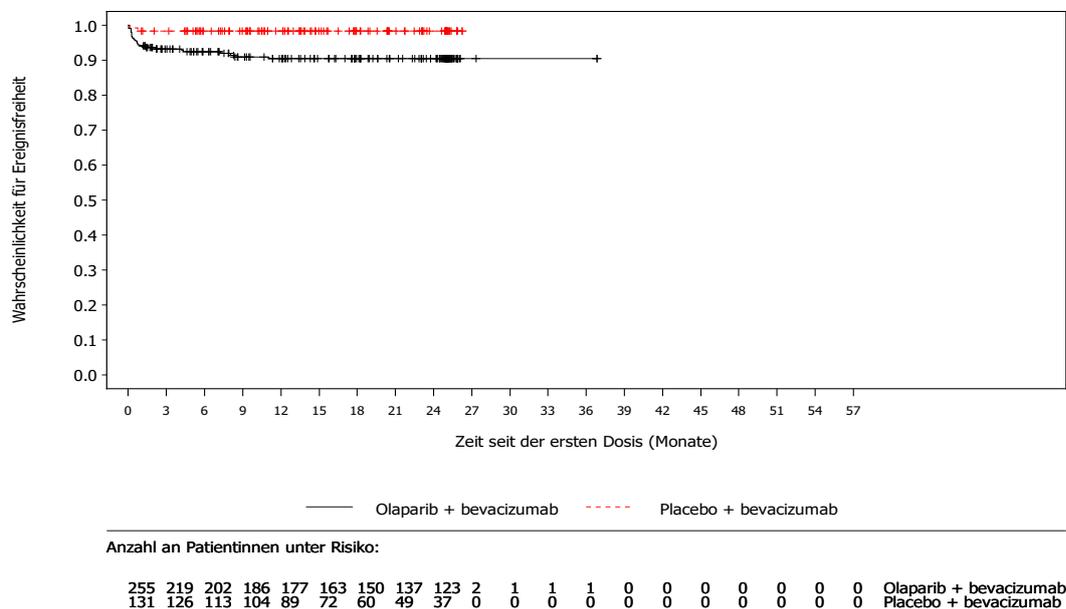


Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE des PT Dysgeusie (aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems) (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

PT: Bevorzugter Begriff, SOC: Systemorganklasse, UE: Unerwünschtes Ereignis

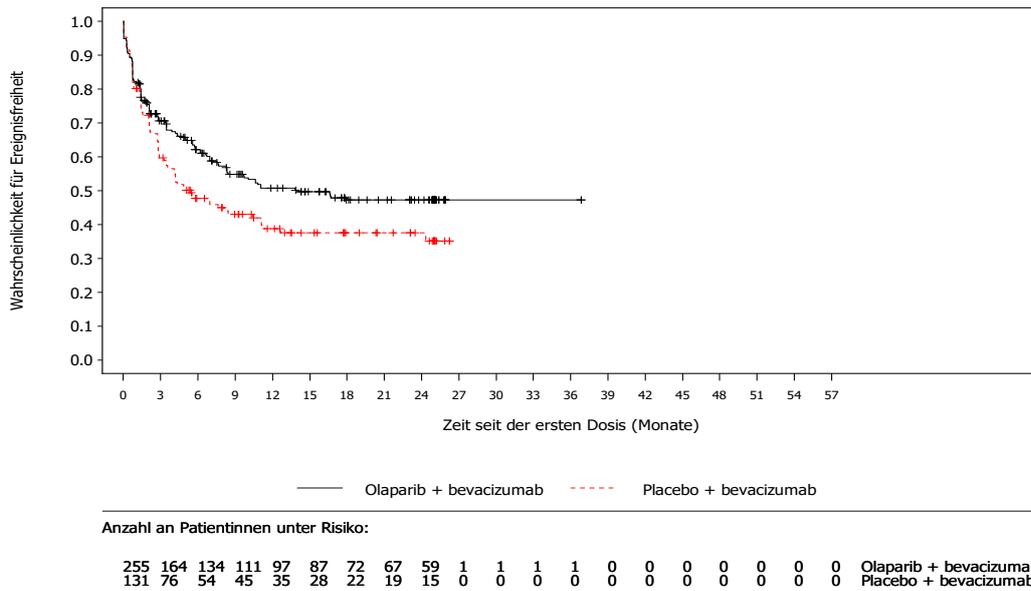


Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE des PT Hypertonie (aus der SOC Gefäßerkrankungen) (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

PT: Bevorzugter Begriff, SOC: Systemorganklasse, UE: Unerwünschtes Ereignis

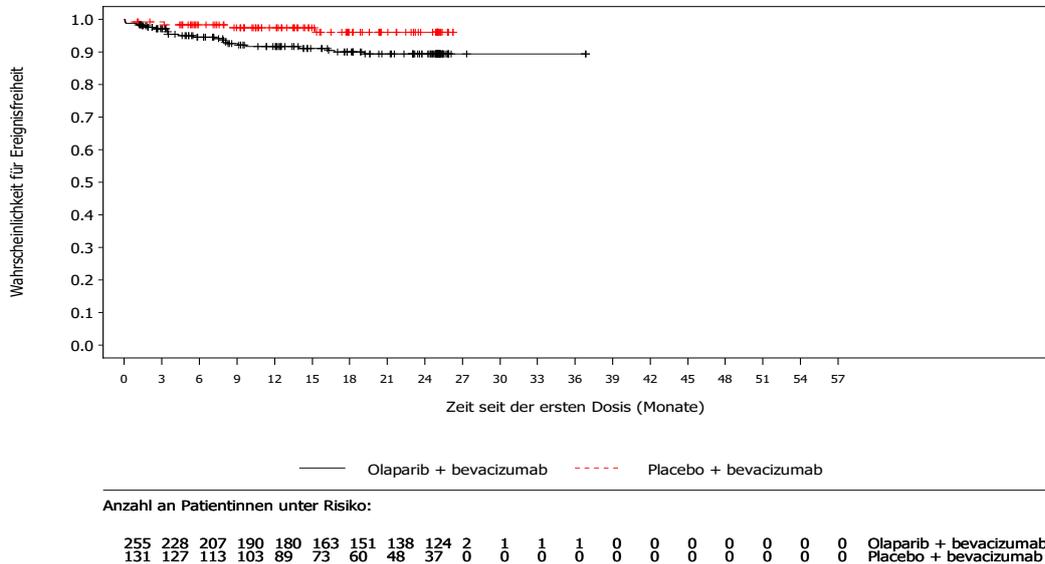


Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE des PT Appetit vermindert (aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen) (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

PT: Bevorzugter Begriff, SOC: Systemorganklasse, UE: Unerwünschtes Ereignis

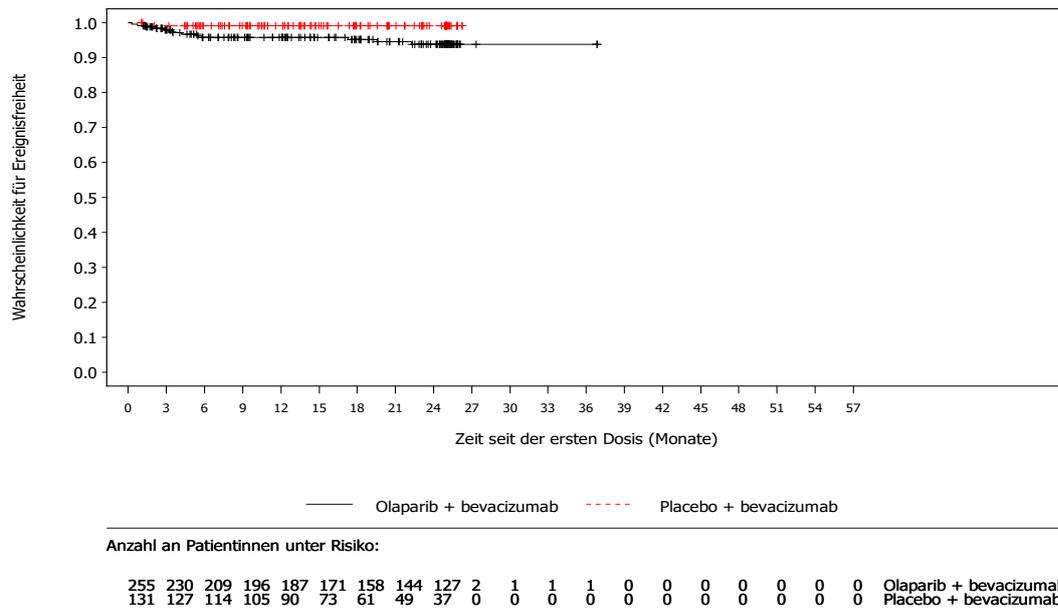


Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE des PT Kreatinin im Blut erhöht (aus der SOC Untersuchungen) (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

PT: Bevorzugter Begriff, SOC: Systemorganklasse, UE: Unerwünschtes Ereignis

**4.3.1.3.1.6.3 Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)**

Tabelle 4-39 liefert einen Überblick zu schweren UE nach SOC und PT.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab	
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	255	15 (5,9)	NE [NE; NE]	131	1 (0,8)	NE [NE; NE]	<b>7,83</b> [1,58; 141,83]; <b>0,0185</b>	8,12 [1,62; 147,67]; 0,0067 7,71 [1,59; 138,51]; 0,0067 0,05 [0,02; 0,09]; 0,0067
Ermüdung	255	14 (5,5)	NE [NE; NE]	131	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,0065	15,79 [0,93; 266,83]; 0,0557 14,95 [0,90; 248,71]; 0,0593 0,05 [0,02; 0,09]; 0,0004
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	255	6 (2,4)	NE [NE; NE]	131	2 (1,5)	NE [NE; NE]	1,78 [0,41; 12,18]; 0,4769	1,55 [0,35; 10,71]; 0,5801 1,54 [0,36; 10,42]; 0,5801 0,01 [-0,03; 0,04]; 0,5801
<b>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	255	3 (1,2)	NE [NE; NE]	131	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,2780	3,65 [0,19; 71,11]; 0,3934 3,61 [0,19; 69,36]; 0,3947 0,0118 [-0,01; 0,03]; 0,1919
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	255	71 (27,8)	NE [NE; NE]	131	5 (3,8)	NE [NE; NE]	<b>8,16</b> [3,64; 23,32]; <b>&lt;0,0001</b>	9,72 [4,20; 28,31]; <0,0001 7,29 [3,37; 20,42]; <0,0001 0,24 [0,17; 0,30]; <0,0001

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

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab	
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Anämie	255	47 (18,4)	NE [NE; NE]	131	1 (0,8)	NE [NE; NE]	<b>27,85</b> [6,08; 493,74]; <b>&lt;0,0001</b>	29,37 [6,31; 523,04]; <0,0001 24,15 [5,39; 425,07]; <0,0001 0,18 [0,13; 0,23]; <0,0001
Leukopenie	255	6 (2,4)	NE [NE; NE]	131	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,0945	6,85 [0,38; 122,57]; 0,191 6,70 [0,38; 118,08]; 0,1937 0,02 [0,00; 0,05]; 0,0355
Lymphopenie	255	19 (7,5)	NE [NE; NE]	131	3 (2,3)	NE [NE; NE]	<b>2,97</b> [1,01; 12,69]; <b>0,0670</b>	3,44 [1,14; 14,81]; 0,0260 3,25 [1,13; 13,67]; 0,0260 0,05 [0,01; 0,09]; 0,0260
Neutropenie	255	12 (4,7)	NE [NE; NE]	131	1 (0,8)	NE [NE; NE]	<b>5,91</b> [1,15; 107,89]; <b>0,0537</b>	6,42 [1,24; 117,55]; 0,0226 6,16 [1,23; 111,64]; 0,0226 0,04 [0,01; 0,07]; 0,0226
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	255	30 (11,8)	NE [NE; NE]	131	12 (9,2)	NE [NE; NE]	1,20 [0,63; 2,45]; 0,5931	1,32 [0,67; 2,77]; 0,4307 1,28 [0,70; 2,53]; 0,4307 0,03 [-0,04; 0,09]; 0,4307
Diarrhö	255	7 (2,7)	NE [NE; NE]	131	3 (2,3)	NE [NE; NE]	1,18 [0,33; 5,54]; 0,8073	1,20 [0,33; 5,66]; 0,7878 1,20 [0,34; 5,49]; 0,7878 0,00 [-0,03; 0,04]; 0,7878
Übelkeit	255	8 (3,1)	NE [NE; NE]	131	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,0590	9,03 [0,52; 157,72]; 0,1315 8,77 [0,51; 150,70]; 0,1347 0,03 [0,01; 0,06]; 0,0115
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>	255	7 (2,7)	NE [NE; NE]	131	4 (3,1)	NE [NE; NE]	0,74 [0,22; 2,91]; 0,6454	0,90 [0,27; 3,47]; 0,8639 0,90 [0,28; 3,38]; 0,8639 -0,00 [-0,05; 0,03]; 0,8639

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

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab	
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Gefäßerkrankungen</b>	255	48 (18,8)	NE [NE; NE]	131	42 (32,1)	NE [NE; NE]	<b>0,51</b> <b>[0,33; 0,78];</b> <b>0,0013</b>	0,49 [0,30; 0,80]; 0,0041 0,59 [0,41; 0,84]; 0,0041 -0,13 [-0,23; -0,04]; 0,0041
Hypertonie	255	45 (17,6)	NE [NE; NE]	131	42 (32,1)	NE [NE; NE]	<b>0,47</b> <b>[0,30; 0,72];</b> <b>0,0004</b>	0,45 [0,28; 0,74]; 0,0016 0,55 [0,38; 0,79]; 0,0016 -0,14 [-0,24; -0,05]; 0,0016
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	255	14 (5,5)	NE [NE; NE]	131	10 (7,6)	NE [NE; NE]	0,62 [0,28; 1,46]; 0,2559	0,70 [0,31; 1,67]; 0,4158 0,72 [0,33; 1,63]; 0,4158 -0,02 [-0,08; 0,03]; 0,4158
<b>SOC: Untersuchungen</b>	255	16 (6,3)	NE [NE; NE]	131	5 (3,8)	NE [NE; NE]	1,72 [0,67; 5,30]; 0,2888	1,69 [0,64; 5,25]; 0,2998 1,64 [0,66; 4,94]; 0,2998 0,02 [-0,02; 0,07]; 0,2998
Neutrophilenzahl erniedrigt	255	6 (2,4)	NE [NE; NE]	131	1 (0,8)	NE [NE; NE]	3,12 [0,53; 59,15]; 0,2692	3,13 [0,53; 59,48]; 0,2339 3,08 [0,53; 57,89]; 0,2339 0,02 [-0,01; 0,04]; 0,2339

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

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab	
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<p>Datenstand: 22.03.2020</p> <p>Analyse-Set: Safety-Analysis-Set (Patientinnen mit positivem HRD-Status)</p> <p>Darstellung für UE mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>, die bei mindestens 10 (und 1%) der Patientinnen für einen Studienarm mit <math>N &gt; 200</math> Patientinnen oder mindestens bei 5% Patientinnen für einen Studienarm mit <math>N \leq 200</math> Patientinnen aufgetreten sind.</p> <p>a: Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung.</p> <p>c: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell mit der Behandlung als Faktor. KI und Tests basieren auf der Profil-Likelihood; p-Werte sind zweiseitig. Falls in einer der Behandlungsgruppen kein Ereignis auftritt, so wird eine Nullzellenkorrektur verwendet (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel).</p> <p>Quelle: [1]</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse, HR: Hazard Ratio, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis, NC: Nicht berechenbar, NE: Nicht erreicht, OR: Odds Ratio, PT: Bevorzugter Begriff, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse, tBRCA: Tumor-BRCA, UE: Unerwünschtes Ereignis, vs.: Versus</p>								

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalysen der häufigen schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) lagen bei folgenden SOC oder PT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

- Schwere UE mit einem CTCAE-Grad  $\geq 3$  der **SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** traten bei 5,9% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 0,8% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 7,83 [1,58; 141,83];  $p=0,0185$ ).
- Schwere UE mit einem CTCAE-Grad  $\geq 3$  der **SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** traten bei 27,8% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 3,8% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 8,16 [3,64; 23,32];  $p<0,0001$ ). Der beobachtete Effekt beruht im Wesentlichen auf den PT Anämie, Lymphopenie und Neutropenie.
  - Insgesamt wurde für 18,4% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm im Vergleich zu 0,8% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm **Anämie** als schweres UE mit einem CTCAE-Grad  $\geq 3$  dokumentiert (HR [95%-KI]: 27,85 [6,08; 493,74];  $p<0,0001$ ).
  - Insgesamt wurde für 7,5% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm im Vergleich zu 2,3% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm **Lymphopenie** als schweres UE mit einem CTCAE-Grad  $\geq 3$  dokumentiert (HR [95%-KI]: 2,97 [1,01; 12,69];  $p=0,0670$ ).
  - Insgesamt wurde für 4,7% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm im Vergleich zu 0,8% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm **Neutropenie** als schweres UE mit einem CTCAE-Grad  $\geq 3$  dokumentiert (HR [95%-KI]: 5,91 [1,15; 107,89];  $p=0,0537$ ).
- Schwere UE mit einem CTCAE-Grad  $\geq 3$  der **SOC Gefäßerkrankungen** traten bei 18,8% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 32,1% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 0,51 [0,33; 0,78];  $p=0,0013$ ). Der beobachtete Effekt beruht im Wesentlichen auf dem PT Hypertonie.
  - Insgesamt wurde für 17,6% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm im Vergleich zu 32,1% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm **Hypertonie** als schweres UE mit einem CTCAE-Grad  $\geq 3$  dokumentiert (HR [95%-KI]: 0,47 [0,30; 0,72];  $p=0,0004$ ).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven der statistisch signifikanten Ergebnisse werden im Folgenden präsentiert und der Übersichtlichkeit halber auch in Anhang 4-G dargestellt. Die Kaplan-Meier Kurven der nicht statistisch signifikanten Ergebnisse befinden sich ausschließlich in Anhang 4-G.

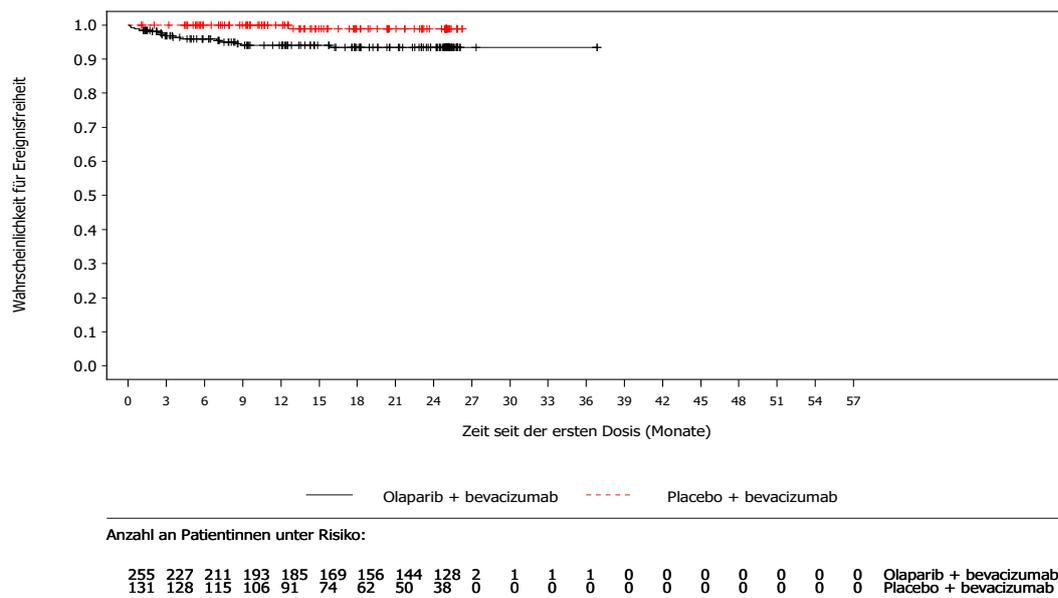


Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem schweren UE der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

SOC: Systemorganklasse, UE: Unerwünschtes Ereignis

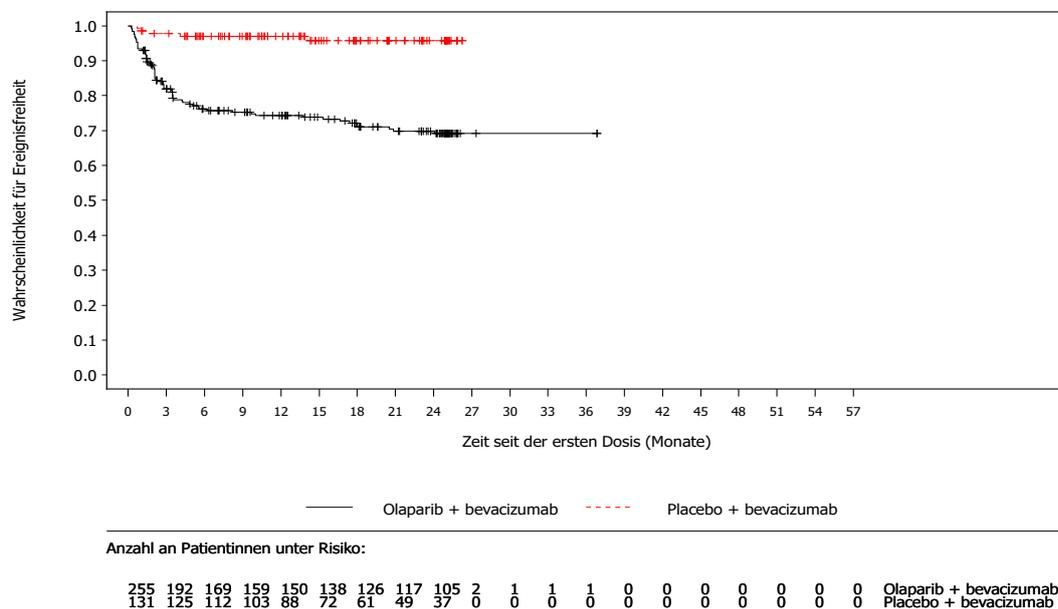


Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem schweren UE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

SOC: Systemorganklasse, UE: Unerwünschtes Ereignis

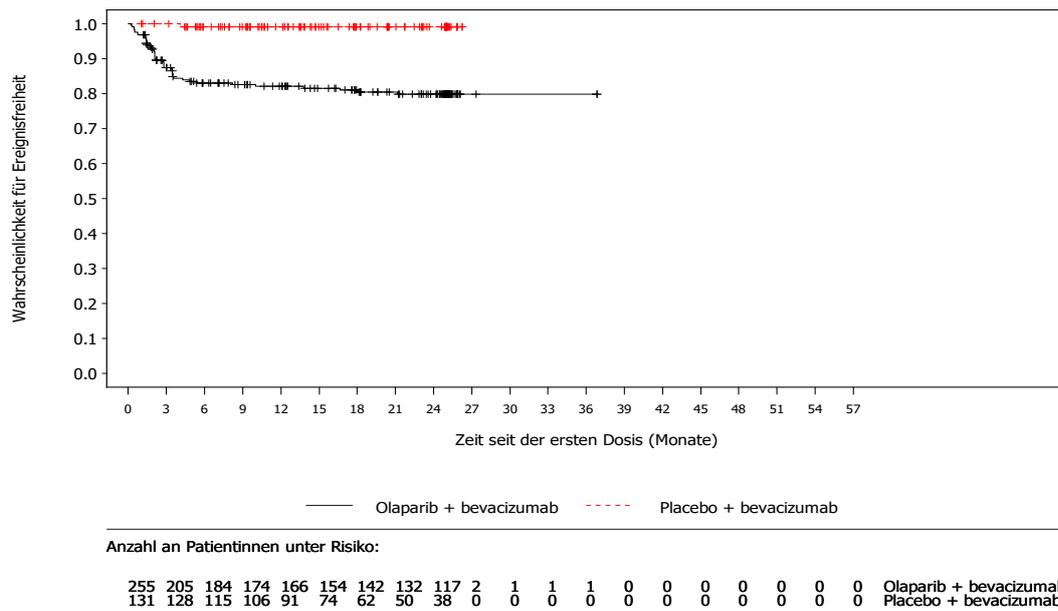


Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem schweren UE des PT Anämie (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

PT: Bevorzugter Begriff, UE: Unerwünschtes Ereignis

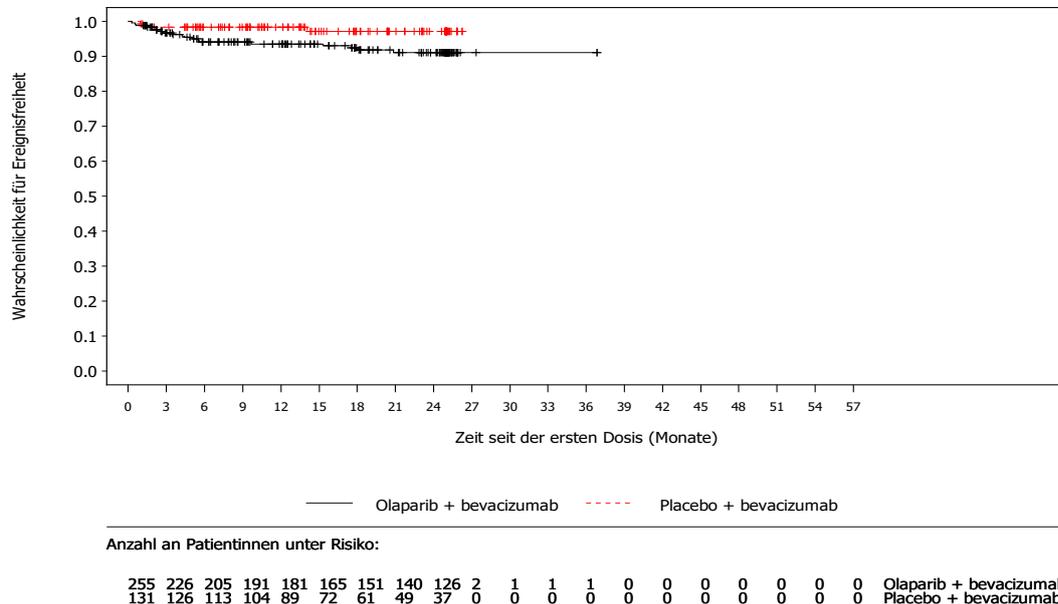


Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem schweren UE des PT Lymphopenie (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

PT: Bevorzugter Begriff, UE: Unerwünschtes Ereignis

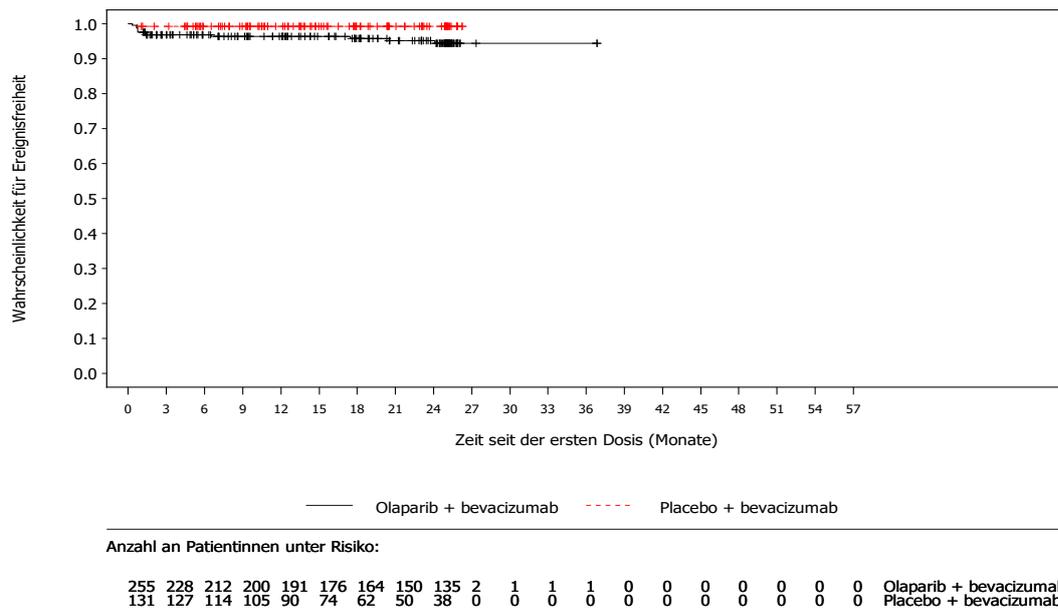


Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem schweren UE des PT Neutropenie (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

PT: Bevorzugter Begriff, UE: Unerwünschtes Ereignis

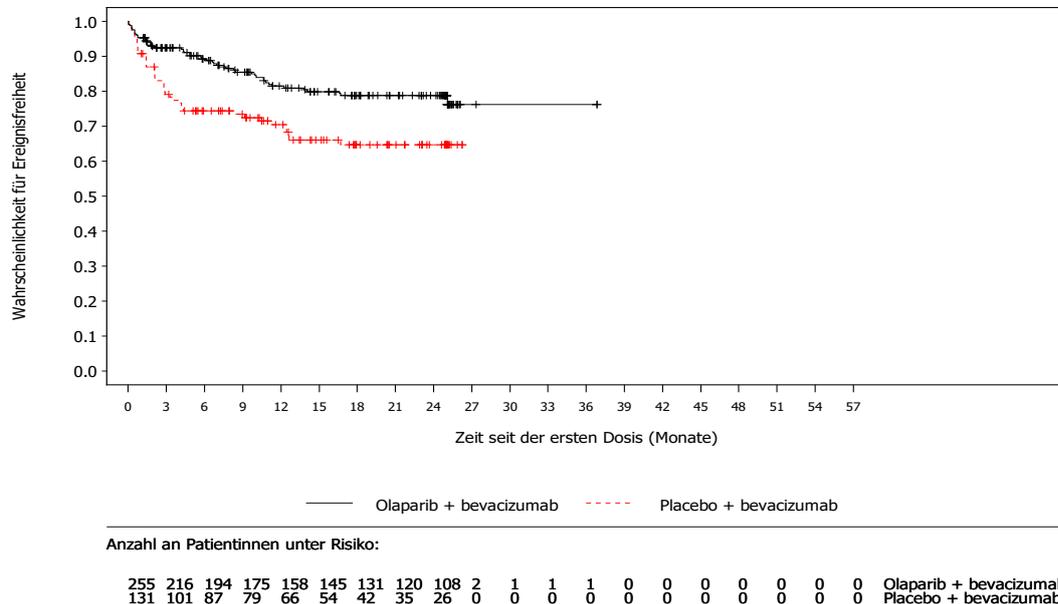


Abbildung 83: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem schweren UE der SOC Gefäßerkrankungen (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

SOC: Systemorganklasse, UE: Unerwünschtes Ereignis

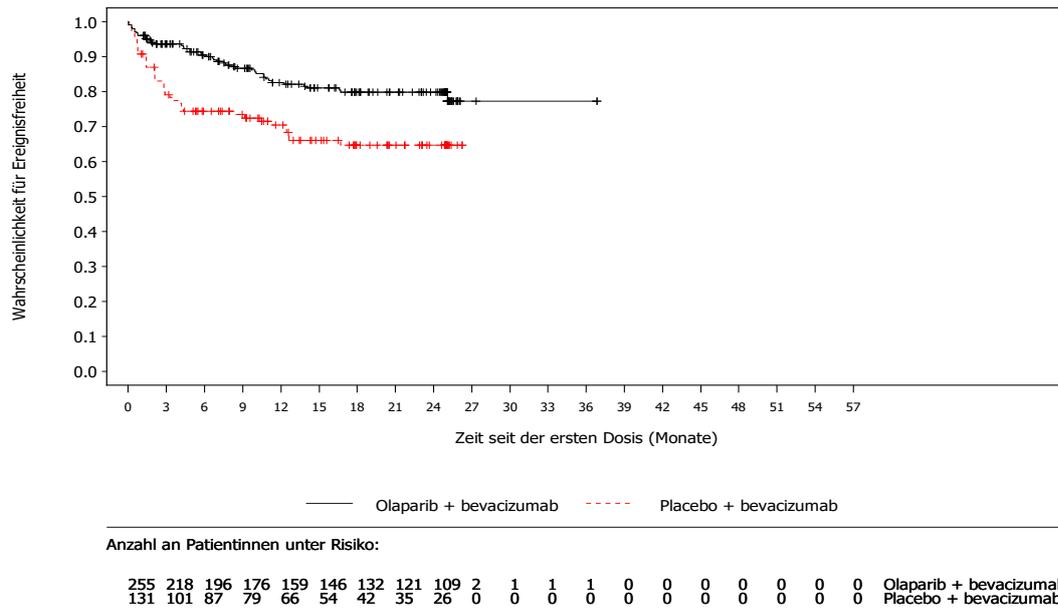


Abbildung 84: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem schweren UE des PT Hypertonie (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

PT: Bevorzugter Begriff, UE: Unerwünschtes Ereignis

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

#### 4.3.1.3.1.6.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-40 liefert einen Überblick zu SUE nach SOC und PT.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab	
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	255	7 (2,7)	NE [NE; NE]	131	1 (0,8)	NE [NE; NE]	4,27 [0,75; 80,04]; 0,1411	3,67 [0,64; 68,96]; 0,1603 3,60 [0,65; 66,85]; 0,1603 0,02 [-0,01; 0,05]; 0,1603
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	255	17 (6,7)	NE [NE; NE]	131	1 (0,8)	NE [NE; NE]	<b>8,49</b> <b>[1,74; 153,16];</b> <b>0,0127</b>	9,29 [1,87; 168,17]; 0,0029 8,73 [1,83; 156,43]; 0,0029 0,06 [0,02; 0,10]; 0,0029
Anämie	255	13 (5,1)	NE [NE; NE]	131	1 (0,8)	NE [NE; NE]	<b>6,96</b> <b>[1,38; 126,51];</b> <b>0,0300</b>	6,98 [1,37; 127,51]; 0,0151 6,68 [1,35; 120,60]; 0,0151 0,04 [0,01; 0,08]; 0,0151
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	255	11 (4,3)	NE [NE; NE]	131	10 (7,6)	NE [NE; NE]	0,48 [0,20; 1,17]; 0,0936	0,55 [0,22; 1,34]; 0,1834 0,57 [0,24; 1,32]; 0,1834 -0,03 [-0,09; 0,01]; 0,1834
<b>SOC: Gefäßerkrankungen</b>	255	24 (9,4)	NE [NE; NE]	131	16 (12,2)	NE [NE; NE]	0,72 [0,38; 1,38]; 0,3039	0,75 [0,38; 1,48]; 0,3977 0,77 [0,43; 1,43]; 0,3977 -0,03 [-0,10; 0,04]; 0,3977
Hypertonie	255	20 (7,8)	NE [NE; NE]	131	16 (12,2)	NE [NE; NE]	0,59 [0,30; 1,16]; 0,1151	0,61 [0,31; 1,24]; 0,1697 0,64 [0,35; 1,22]; 0,1697 -0,04 [-0,11; 0,02]; 0,1697
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	255	12 (4,7)	NE [NE; NE]	131	9 (6,9)	NE [NE; NE]	0,64 [0,27; 1,58]; 0,3126	0,67 [0,28; 1,68]; 0,3827 0,68 [0,30; 1,64]; 0,3827 -0,02 [-0,08; 0,03]; 0,3827

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

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab	
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<p>Datenstand: 22.03.2020</p> <p>Analyse-Set: Safety-Analysis-Set (Patientinnen mit positivem HRD-Status)</p> <p>Darstellung für schwerwiegende UE, die bei mindestens 10 (und 1%) der Patientinnen für einen Studienarm mit N&gt;200 Patientinnen oder mindestens bei 5% Patientinnen für einen Studienarm mit N≤200 Patientinnen aufgetreten sind.</p> <p>a: Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung.</p> <p>c: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell mit der Behandlung als Faktor. KI und Tests basieren auf der Profil-Likelihood; p-Werte sind zweiseitig. Falls in einer der Behandlungsgruppen kein Ereignis auftritt, so wird eine Nullzellenkorrektur verwendet (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel).</p> <p>Quelle: [1]</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, HR: Hazard Ratio; HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patientinnen in der Analyse; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; tBRCA: Tumor-BRCA, UE: Unerwünschtes Ereignis, vs.: Versus</p>								

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalysen der häufigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse lagen bei folgenden SOC oder PT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

- SUE der **SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** traten bei 6,7% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 0,8% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 8,49 [1,74; 153,16]; p=0,0127). Der beobachtete Effekt beruhte im Wesentlichen auf dem PT Anämie.
  - Insgesamt wurde für 5,1% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm im Vergleich zu 0,8% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm **Anämie** als SUE dokumentiert (HR [95%-KI]: 6,96 [1,38; 126,51]; p=0,0300).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven der statistisch signifikanten Ergebnisse werden im Folgenden präsentiert und der Übersichtlichkeit halber auch in Anhang 4-G dargestellt. Die Kaplan-Meier Kurven der nicht statistisch signifikanten Ergebnisse befinden sich ausschließlich in Anhang 4-G.

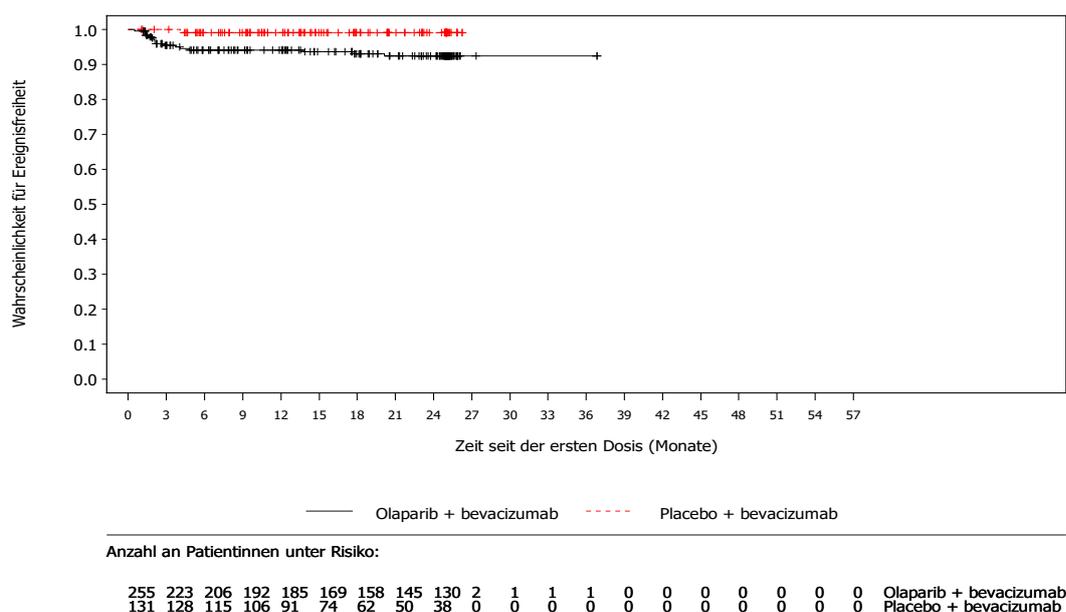


Abbildung 85: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem SUE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

SOC: Systemorganklasse, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

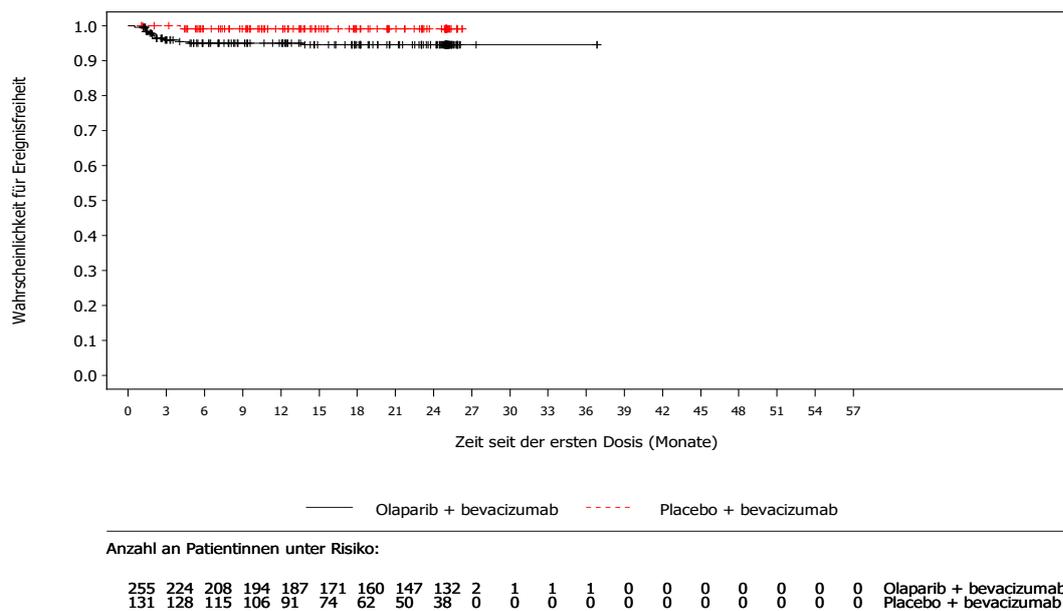


Abbildung 86: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem SUE des PT Anämie (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

PT: Bevorzugter Begriff, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

#### 4.3.1.3.1.6.5 Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

Tabelle 4-41 liefert einen Überblick zu UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab		Placebo+Bevacizumab	
	N	n (%)	N	n (%)
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	255	2 (0,8)	131	1 (0,8)
Zellulitis	255	0 (0,0)	131	1 (0,8)
Zytomegalievirus-Infektion	255	1 (0,4)	131	0 (0,0)
Infektion	255	1 (0,4)	131	0 (0,0)
<b>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	255	3 (1,2)	131	1 (0,8)
Brustkrebs	255	0 (0,0)	131	1 (0,8)

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

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab		Placebo+Bevacizumab	
	N	n (%)	N	n (%)
Karzinom der Bronchien	255	1 (0,4)	131	0 (0,0)
Lebermetastasen	255	1 (0,4)	131	0 (0,0)
Myelodysplastisches Syndrom	255	1 (0,4)	131	0 (0,0)
Pankreaskarzinom	255	1 (0,4)	131	0 (0,0)
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	255	11 (4,3)	131	0 (0,0)
Anämie	255	8 (3,1)	131	0 (0,0)
Anämie aplastisch	255	1 (0,4)	131	0 (0,0)
Haemolytisches uraemisches Syndrom	255	1 (0,4)	131	0 (0,0)
Neutropenie	255	1 (0,4)	131	0 (0,0)
<b>SOC: Psychiatrische Erkrankungen</b>	255	1 (0,4)	131	0 (0,0)
Stimmungsänderung	255	1 (0,4)	131	0 (0,0)
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>	255	2 (0,8)	131	1 (0,8)
Enzephalitis autoimmun	255	1 (0,4)	131	0 (0,0)
Kopfschmerzen	255	1 (0,4)	131	1 (0,8)
Herzerkrankungen	255	1 (0,4)	131	1 (0,8)
Myokardinfarkt	255	0 (0,0)	131	1 (0,8)
Prinzmetal - Angina	255	1 (0,4)	131	0 (0,0)
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	255	2 (0,8)	131	1 (0,8)
Dyspnoe	255	1 (0,4)	131	1 (0,8)
Pneumonitis	255	1 (0,4)	131	0 (0,0)
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	255	16 (6,3)	131	2 (1,5)
Abdominalschmerz	255	1 (0,4)	131	0 (0,0)
Magenblutung	255	0 (0,0)	131	1 (0,8)
Magenperforation	255	1 (0,4)	131	0 (0,0)
Mechanischer Ileus	255	1 (0,4)	131	0 (0,0)
Übelkeit	255	10 (3,9)	131	1 (0,8)
Pankreatitis akut	255	1 (0,4)	131	0 (0,0)
Stomatitis	255	1 (0,4)	131	0 (0,0)
Erbrechen	255	1 (0,4)	131	0 (0,0)
<b>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	255	1 (0,4)	131	0 (0,0)
Erythema nodosum	255	1 (0,4)	131	0 (0,0)

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab		Placebo+Bevacizumab	
	N	n (%)	N	n (%)
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	255	3 (1,2)	131	1 (0,8)
Arthralgie	255	2 (0,8)	131	1 (0,8)
Myalgie	255	1 (0,4)	131	0 (0,0)
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	255	6 (2,4)	131	0 (0,0)
Ermüdung	255	4 (1,6)	131	0 (0,0)
Schleimhautentzündung	255	2 (0,8)	131	0 (0,0)
<b>SOC: Untersuchungen</b>	255	2 (0,8)	131	0 (0,0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	255	1 (0,4)	131	0 (0,0)
Gewicht erhöht	255	1 (0,4)	131	0 (0,0)
Datenstand: 22.03.2020 Analyse-Set: Safety-Analysis-Set (Patientinnen mit positivem HRD-Status) Quelle: [1] HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis, PT: Bevorzugter Begriff, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, SOC: Systemorganklasse				

UE, die zum Therapieabbruch führten, traten bei 19,6% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und 6,1% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf.

**4.3.1.3.1.6.6 UESI unabhängig vom Schweregrad**

Tabelle 4-42 liefert einen Überblick zu UESI unabhängig vom Schweregrad.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für UESI unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab	
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Anämie	255	102 (40,0)	NE [NE; NE]	131	12 (9,2)	NE [NE; NE]	<b>5,61</b> [ <b>3,20; 10,79</b> ]; <b>&lt;0,0001</b>	6,61 [3,60; 13,19]; <0,0001 4,37 [2,62; 8,11]; <0,0001 0,31 [0,23; 0,38]; <0,0001
Neutropenie	255	53 (20,8)	NE [NE; NE]	131	22 (16,8)	NE [NE; NE]	1,28 [0,79; 2,16]; 0,3406	1,30 [0,76; 2,29]; 0,3437 1,24 [0,80; 1,99]; 0,3437 0,04 [-0,04; 0,12]; 0,3437
Thrombozytopenie	255	17 (6,7)	NE [NE; NE]	131	6 (4,6)	NE [NE; NE]	1,50 [0,62; 4,18]; 0,3969	1,49 [0,60; 4,21]; 0,4025 1,46 [0,62; 3,95]; 0,4025 0,02 [-0,03; 0,07]; 0,4025
Übelkeit	255	144 (56,5)	2,9 [0,8; 16,0]	131	33 (25,2)	NE [NE; NE]	<b>3,10</b> [ <b>2,14; 4,63</b> ]; <b>&lt;0,0001</b>	3,85 [2,44; 6,20]; <0,0001 2,24 [1,67; 3,14]; <0,0001 0,31 [0,21; 0,41]; <0,0001
Erbrechen	255	55 (21,6)	NE [NE; NE]	131	16 (12,2)	NE [NE; NE]	<b>1,82</b> [ <b>1,06; 3,28</b> ]; <b>0,0345</b>	1,98 [1,11; 3,71]; 0,0210 1,77 [1,09; 3,07]; 0,0210 0,09 [0,01; 0,17]; 0,0210
Fatigue und Asthenie	255	142 (55,7)	11,0 [4,1; NE]	131	46 (35,1)	NE [NE; NE]	<b>1,93</b> [ <b>1,39; 2,73</b> ]; <b>0,0001</b>	2,32 [1,51; 3,61]; 0,0001 1,59 [1,24; 2,08]; 0,0001 0,21 [0,10; 0,31]; 0,0001

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

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab	
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Hypertonie	255	127 (49,8)	30,5 [9,8; NE]	131	78 (59,5)	5,5 [3,4; 12,6]	<b>0,74</b> <b>[0,56; 0,99];</b> <b>0,0435</b>	0,67 [0,44; 1,03]; 0,0688 0,84 [0,70; 1,01]; 0,0688 -0,10 [-0,20; 0,01]; 0,0688
Proteinurie	255	20 (7,8)	NE [NE; NE]	131	19 (14,5)	NE [NE; NE]	<b>0,48</b> <b>[0,25; 0,91];</b> <b>0,0202</b>	0,50 [0,26; 0,98]; 0,0445 0,54 [0,30; 0,98]; 0,0445 -0,07 [-0,14; -0,00]; 0,0445
GI-Perforationen und Fisteln	255	3 (1,2)	NE [NE; NE]	131	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,2141	3,65 [0,19; 71,11]; 0,3934 3,61 [0,19; 69,36]; 0,3947 0,01 [-0,01; 0,03]; 0,1919
Komplikationen der Wundheilung	255	2 (0,8)	NE [NE; NE]	131	3 (2,3)	NE [NE; NE]	0,32 [0,04; 1,94]; 0,1896	0,34 [0,04; 2,06]; 0,2314 0,34 [0,05; 2,04]; 0,2314 -0,02 [-0,05; 0,01]; 0,2314
Blutung	255	29 (11,4)	NE [NE; NE]	131	12 (9,2)	NE [NE; NE]	1,21 [0,63; 2,48]; 0,5738	1,27 [0,64; 2,67]; 0,4995 1,24 [0,67; 2,45]; 0,4995 0,02 [-0,05; 0,08]; 0,4995
Arterielle Thromboembolie	255	3 (1,2)	NE [NE; NE]	131	4 (3,1)	NE [NE; NE]	0,35 [0,07; 1,62]; 0,1574	0,38 [0,07; 1,74]; 0,2055 0,39 [0,08; 1,72]; 0,2055 -0,02 [-0,06; 0,01]; 0,2055
Venöse Thromboembolie	255	7 (2,7)	NE [NE; NE]	131	1 (0,8)	NE [NE; NE]	4,43 [0,76; 83,90]; 0,1349	3,67 [0,64; 68,96]; 0,1603 3,60 [0,65; 66,85]; 0,1603 0,02 [-0,01; 0,05]; 0,1603
Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)	255	0	NE [NE; NE]	131	1 (0,8)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,1830	0,17 [0,01; 4,21]; 0,2793 0,17 [0,01; 4,19]; 0,2798 -0,01 [-0,03; 0,01]; 0,4279

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

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab	
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Kongestive Herzinsuffizienz	255	0	NE [NE; NE]	131	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; NC	NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC
Nicht-GI-Fisteln	255	0	NE [NE; NE]	131	2 (1,5)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,0490	0,10 [0,00; 2,1]; 0,1405 0,10 [0,01; 2,13]; 0,1416 -0,02 [-0,04; 0,01]; 0,2101
MDS/AML	255	2 (0,8)	NE [NE; NE]	131	1 (0,8)	NE [NE; NE]	1,07 [0,10; 23,20]; 0,9550	0,86 [0,11; 9,45]; 0,8835 1,03 [0,10; 21,97]; 0,9823 0,00 [-0,03; 0,02]; 0,9823
Myelodysplastisches Syndrom und Akute myeloische Leukämie	255	2 (0,8)	NE [NE; NE]	131	2 (1,5)	NE [NE; NE]	0,54 [0,06; 4,51]; 0,5305	0,51 [0,08; 3,34]; 0,4599 0,51 [0,06; 4,24]; 0,5069 -0,01 [-0,04; 0,01]; 0,5069
Sekundäre Neubildungen	255	10 (3,9)	NE [NE; NE]	131	4 (3,1)	NE [NE; NE]	1,04 [0,34; 3,80]; 0,9507	1,30 [0,42; 4,80]; 0,6614 1,28 [0,44; 4,61]; 0,6614 0,01 [-0,04; 0,05]; 0,6614
Pneumonitis	255	3 (1,2)	NE [NE; NE]	131	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,1946	3,65 [0,19; 71,11]; 0,3934 3,61 [0,19; 69,36]; 0,3947 0,01 [-0,01; 0,03]; 0,1919

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

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab	
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<p>Datenstand: 22.03.2020</p> <p>Analyse-Set: Safety-Analysis-Set (Patientinnen mit positivem HRD-Status)</p> <p>a: Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung.</p> <p>c: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell mit der Behandlung als Faktor. KI und Tests basieren auf der Profil-Likelihood; p-Werte sind zweiseitig. Falls in einer der Behandlungsgruppen kein Ereignis auftritt, so wird eine Nullzellenkorrektur verwendet (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel).</p> <p>Quelle: [1]</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie, BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, GI: Magen-Darm, HR: Hazard Ratio, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, KI: Konfidenzintervall, MDS: Myelodysplastisches Syndrom, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis, NC: Nicht berechenbar, NE: Nicht erreicht, OR: Odds Ratio, PT: Bevorzugter Begriff, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse, tBRCA: Tumor-BRCA, UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse, vs.: Versus</p>								

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalysen der einzelnen UESI lagen bei folgenden UESI statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

- UESI **Anämie** traten bei 40,0% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 9,2% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 5,61 [3,20; 10,79];  $p < 0,0001$ ).
- UESI **Übelkeit** traten bei 56,5% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 25,2% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 3,10 [2,14; 4,63];  $p < 0,0001$ ).
- UESI **Erbrechen** traten bei 21,6% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 12,2% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 1,82 [1,06; 3,28];  $p = 0,0345$ ).
- UESI **Fatigue und Asthenie** traten bei 55,7% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 35,1% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 1,93 [1,39; 2,73];  $p = 0,0001$ ).
- UESI **Hypertonie** traten bei 49,8% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 59,5% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 0,74 [0,56; 0,99];  $p = 0,0435$ ).
- UESI **Proteinurie** traten bei 7,8% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 14,5% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 0,48 [0,25; 0,91];  $p = 0,0202$ ).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven der statistisch signifikanten Ergebnisse werden im Folgenden präsentiert und der Übersichtlichkeit halber auch in Anhang 4-G dargestellt. Die Kaplan-Meier Kurven der nicht statistisch signifikanten Ergebnisse befinden sich ausschließlich in Anhang 4-G.

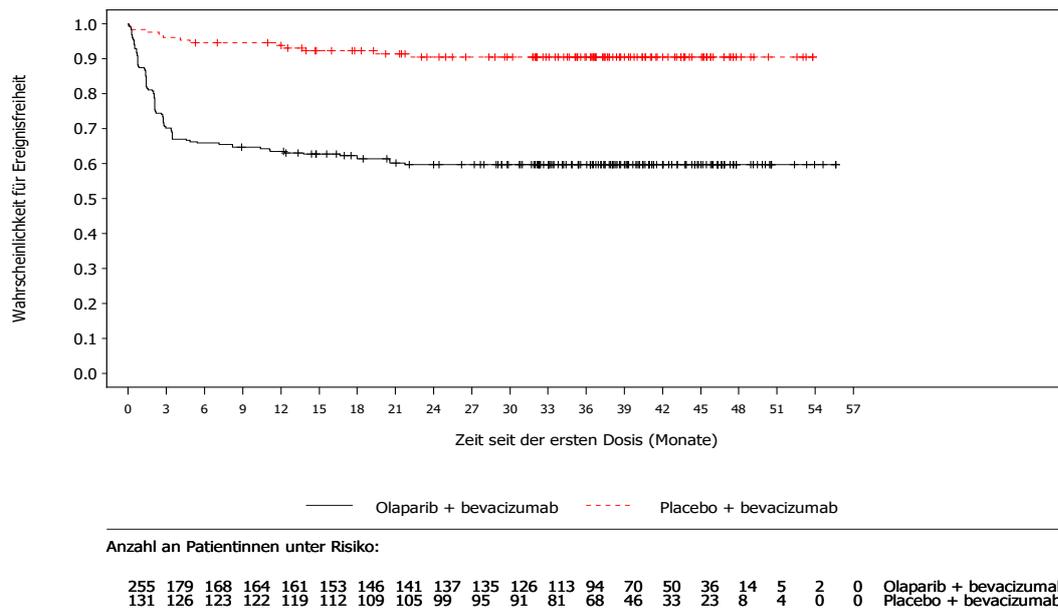


Abbildung 87: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UESI Anämie (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

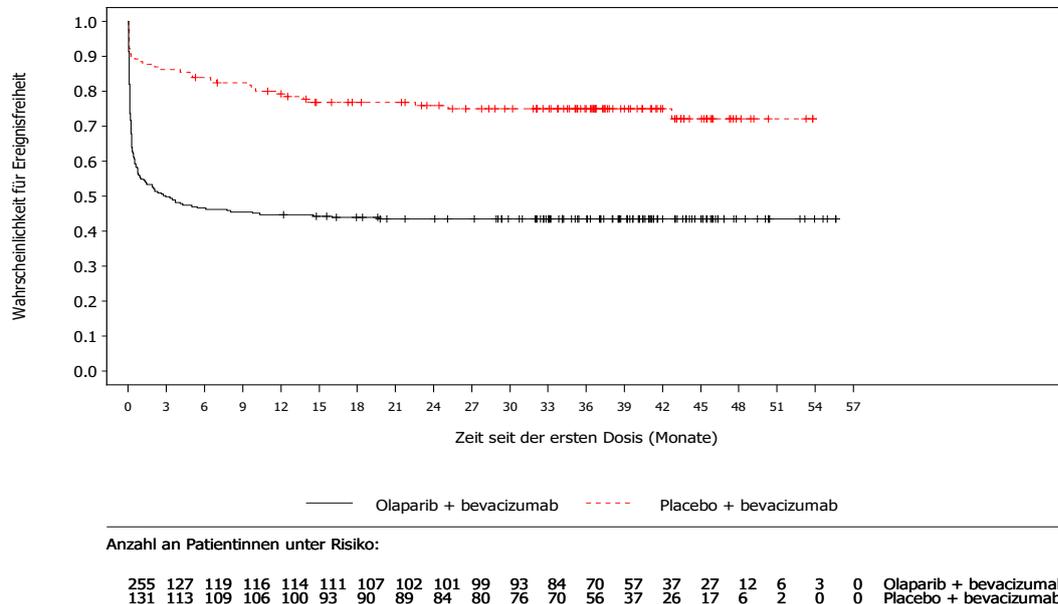


Abbildung 88: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UESI Übelkeit (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

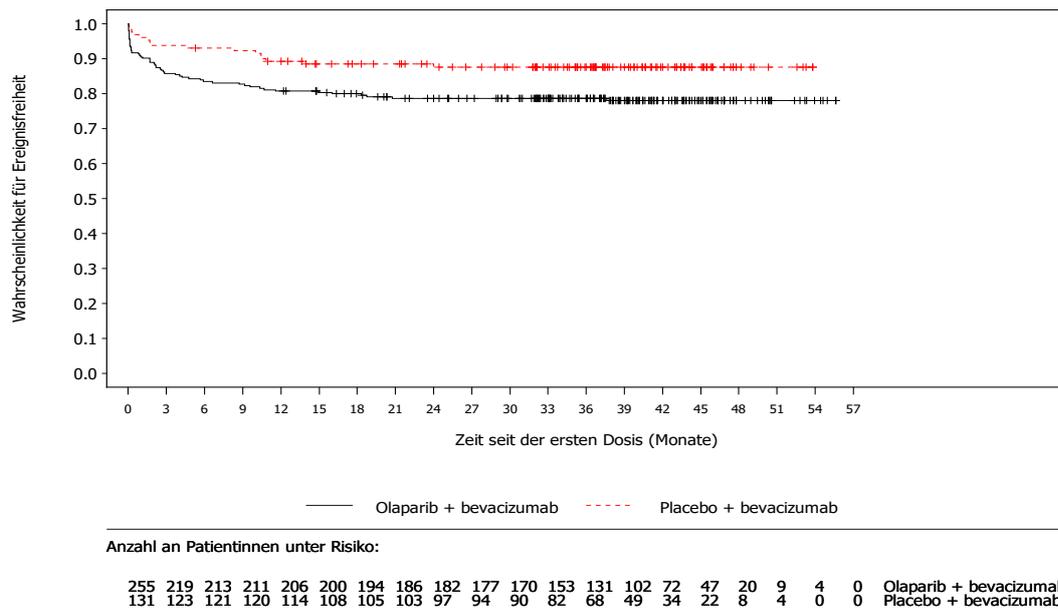


Abbildung 89: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UESI Erbrechen (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

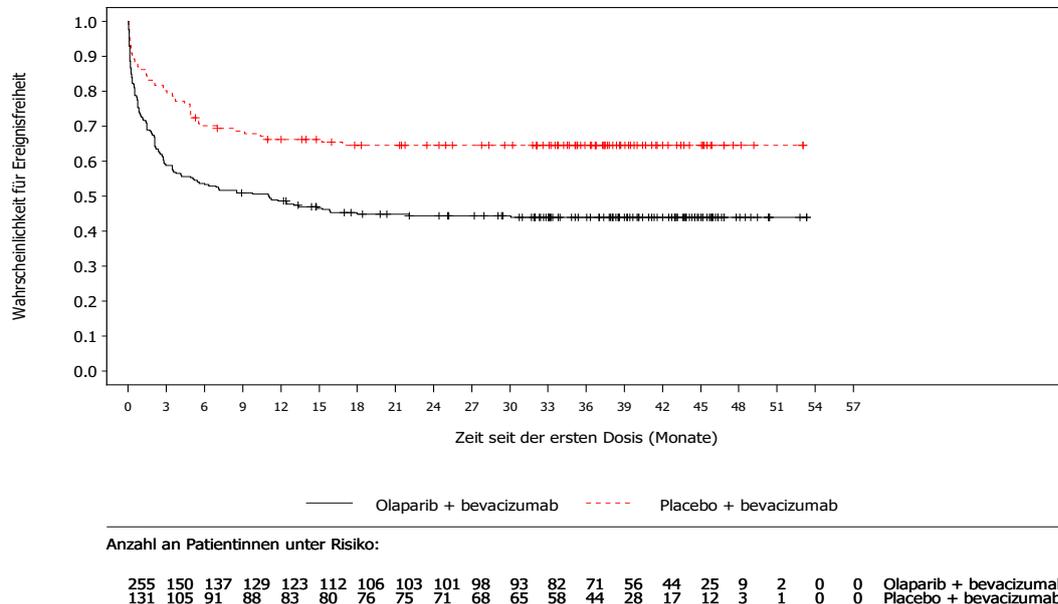


Abbildung 90: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UESI Fatigue und Asthenie (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

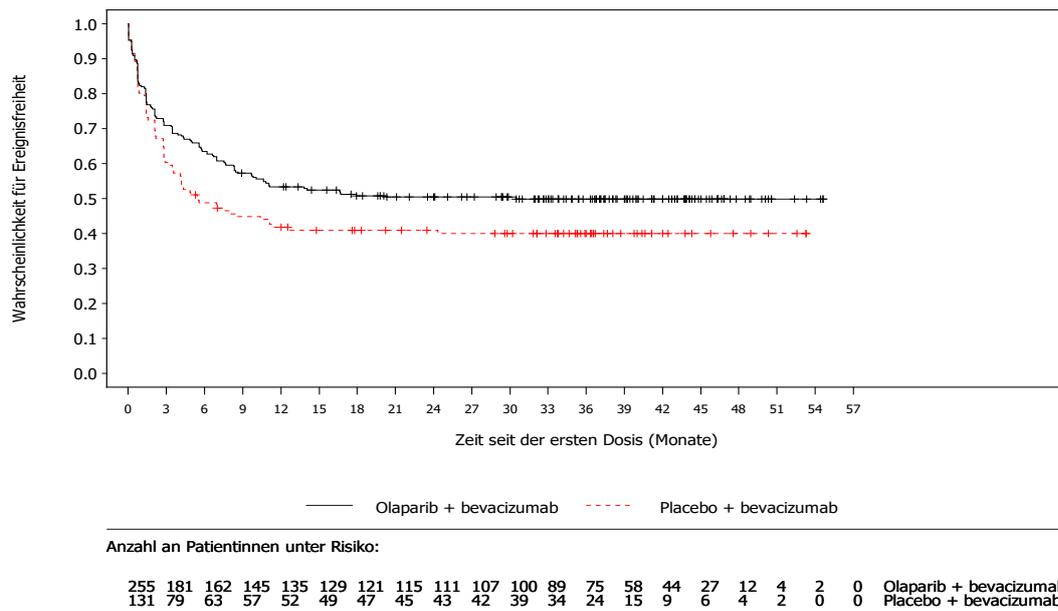


Abbildung 91: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UESI Hypertonie (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

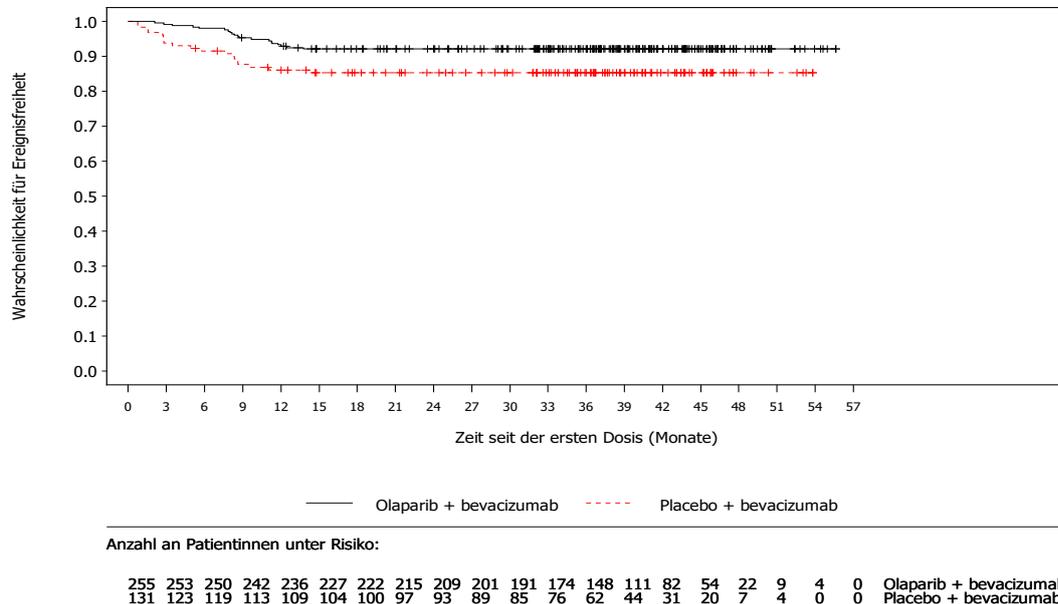


Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UESI Proteinurie (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

**4.3.1.3.1.6.7 Nicht schwere UESI (CTCAE-Grad 1 oder 2)**

Tabelle 4-43 liefert einen Überblick zu nicht schweren UESI.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für nicht schwere UESI (CTCAE-Grad 1 oder 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab	
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Anämie	255	86 (33,7)	NE [NE; NE]	131	11 (8,4)	NE [NE; NE]	<b>4,89</b> [2,72; 9,72]; <0,0001	5,55 [2,95; 11,41]; <0,0001 4,02 [2,34; 7,73]; <0,0001 0,25 [0,18; 0,33]; <0,0001
Neutropenie	255	39 (15,3)	NE [NE; NE]	131	19 (14,5)	NE [NE; NE]	1,06 [0,62; 1,87]; 0,8507	1,06 [0,59; 1,96]; 0,8366 1,05 [0,65; 1,79]; 0,8366 0,01 [-0,07; 0,08]; 0,8366
Thrombozytopenie	255	14 (5,5)	NE [NE; NE]	131	4 (3,1)	NE [NE; NE]	1,82 [0,65; 6,45]; 0,2885	1,84 [0,65; 6,61]; 0,2659 1,80 [0,66; 6,25]; 0,2659 0,02 [-0,02; 0,06]; 0,2659
Übelkeit	255	142 (55,7)	3,4 [1,1; NE]	131	30 (22,9)	NE [NE; NE]	<b>3,29</b> [2,24; 4,99]; <0,0001	4,23 [2,65; 6,90]; <0,0001 2,43 [1,78; 3,47]; <0,0001 0,33 [0,23; 0,42]; <0,0001
Erbrechen	255	52 (20,4)	NE [NE; NE]	131	14 (10,7)	NE [NE; NE]	<b>1,99</b> [1,13; 3,73]; 0,0212	2,14 [1,17; 4,17]; 0,0133 1,91 [1,14; 3,46]; 0,0133 0,10 [0,02; 0,17]; 0,0133
Fatigue und Asthenie	255	133 (52,2)	13,4 [6,0; NE]	131	44 (33,6)	NE [NE; NE]	<b>1,83</b> [1,31; 2,60]; 0,0005	2,16 [1,40; 3,36]; 0,0005 1,55 [1,20; 2,06]; 0,0005 0,19 [0,08; 0,28]; 0,0005

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

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab	
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Hypertonie	255	98 (38,4)	NE [NE; NE]	131	59 (45,0)	NE [NE; NE]	0,87 [0,63; 1,21]; 0,3856	0,76 [0,50; 1,17]; 0,2119 0,85 [0,67; 1,10]; 0,2119 -0,07 [-0,17; 0,04]; 0,2119
Proteinurie	255	18 (7,1)	NE [NE; NE]	131	19 (14,5)	NE [NE; NE]	<b>0,43</b> <b>[0,22; 0,83];</b> <b>0,0092</b>	0,45 [0,22; 0,89]; 0,0218 0,49 [0,26; 0,90]; 0,0218 -0,07 [-0,15; -0,01]; 0,0218
Komplikationen der Wundheilung	255	2 (0,8)	NE [NE; NE]	131	3 (2,3)	NE [NE; NE]	0,32 [0,04; 1,94]; 0,1896	0,34 [0,04; 2,06]; 0,2314 0,34 [0,05; 2,04]; 0,2314 -0,02 [-0,05; 0,01]; 0,2314
Blutung	255	28 (11,0)	NE [NE; NE]	131	11 (8,4)	NE [NE; NE]	1,27 [0,65; 2,67]; 0,5027	1,35 [0,66; 2,91]; 0,4188 1,31 [0,69; 2,67]; 0,4188 0,03 [-0,04; 0,08]; 0,4188
Arterielle Thromboembolie	255	2 (0,8)	NE [NE; NE]	131	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,3789	2,59 [0,12; 54,42]; 0,539 2,58 [0,12; 53,31]; 0,5400 0,01 [-0,01; 0,02]; 0,3357
Venöse Thromboembolie	255	5 (2,0)	NE [NE; NE]	131	1 (0,8)	NE [NE; NE]	2,68 [0,43; 51,47]; 0,3495	2,60 [0,41; 50,06]; 0,3394 2,57 [0,42; 48,92]; 0,3394 0,01 [-0,02; 0,04]; 0,3394
Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)	255	0	NE [NE; NE]	131	1 (0,8)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,1830	0,17 [0,01; 4,21]; 0,2793 0,17 [0,01; 4,19]; 0,2798 -0,01 [-0,03; 0,01]; 0,4279
Nicht-GI-Fisteln	255	0	NE [NE; NE]	131	1 (0,8)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,1037	0,17 [0,01; 4,21]; 0,2793 0,17 [0,01; 4,19]; 0,2798 -0,01 [-0,03; 0,01]; 0,4279
Sekundäre Neubildungen	255	0	NE [NE; NE]	131	1 (0,8)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,1534	0,17 [0,01; 4,21]; 0,2793 0,17 [0,01; 4,19]; 0,2798 -0,01 [-0,03; 0,01]; 0,4279

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

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab	
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Pneumonitis	255	3 (1,2)	NE [NE; NE]	131	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,1946	3,65 [0,19; 71,11]; 0,3934 3,61 [0,19; 69,36]; 0,3947 0,01 [-0,01; 0,03]; 0,1919
<p>Datenstand: 22.03.2020</p> <p>Analyse-Set: Safety-Analysis-Set (Patientinnen mit positivem HRD-Status)</p> <p>a: Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung.</p> <p>c: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell mit der Behandlung als Faktor. KI und Tests basieren auf der Profil-Likelihood; p-Werte sind zweiseitig. Falls in einer der Behandlungsgruppen kein Ereignis auftritt, so wird eine Nullzellenkorrektur verwendet (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel).</p> <p>Quelle: [1]</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse, GI: Magen-Darm, HR: Hazard Ratio, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis, NC: Nicht berechenbar, NE: Nicht erreicht, OR: Odds Ratio, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, tBRCA: Tumor-BRCA, UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse, vs.: Versus</p>								

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalysen der einzelnen nicht schweren UESI (CTCAE-Grad 1 oder 2) lagen folgende statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

- UESI **Anämie** traten bei 33,7% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 8,4% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 4,89 [2,72; 9,72];  $p < 0,0001$ ).
- UESI **Übelkeit** traten bei 55,7% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 22,9% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 3,29 [2,24; 4,99];  $p < 0,0001$ ).
- UESI **Erbrechen** traten bei 20,4% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 10,7% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 1,99 [1,13; 3,73];  $p = 0,0212$ ).
- UESI **Fatigue und Asthenie** traten bei 52,2% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 33,6% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 1,83 [1,31; 2,60];  $p = 0,0005$ ).
- UESI **Proteinurie** traten bei 7,1% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 14,5% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 0,43 [0,22; 0,83];  $p = 0,0092$ ).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven der statistisch signifikanten Ergebnisse werden im Folgenden präsentiert und der Übersichtlichkeit halber auch in Anhang 4-G dargestellt. Die Kaplan-Meier Kurven der nicht statistisch signifikanten Ergebnisse befinden sich ausschließlich in Anhang 4-G.

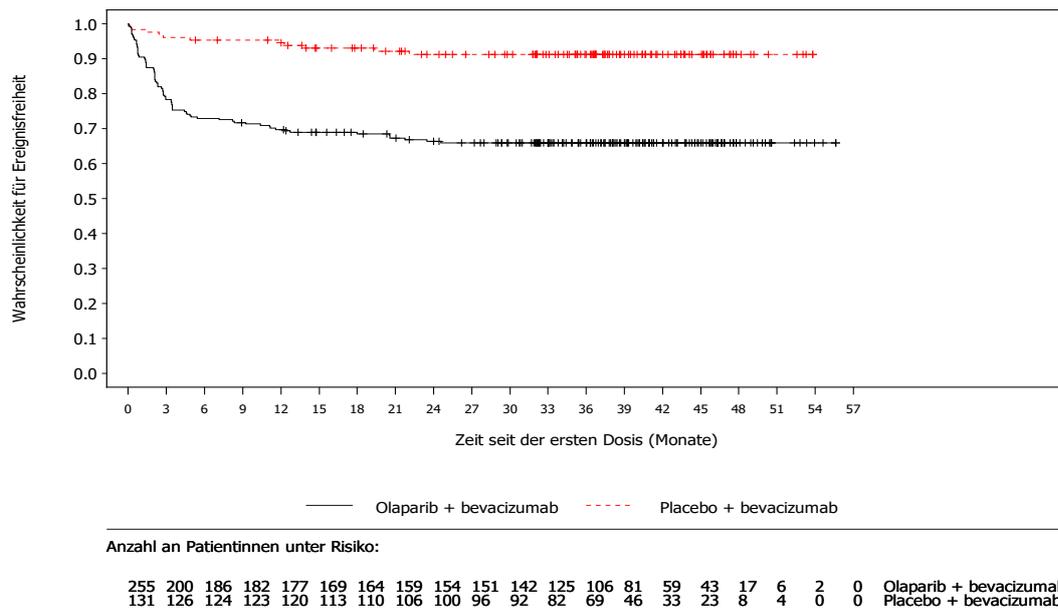


Abbildung 93: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem nicht schweren UESI Anämie (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

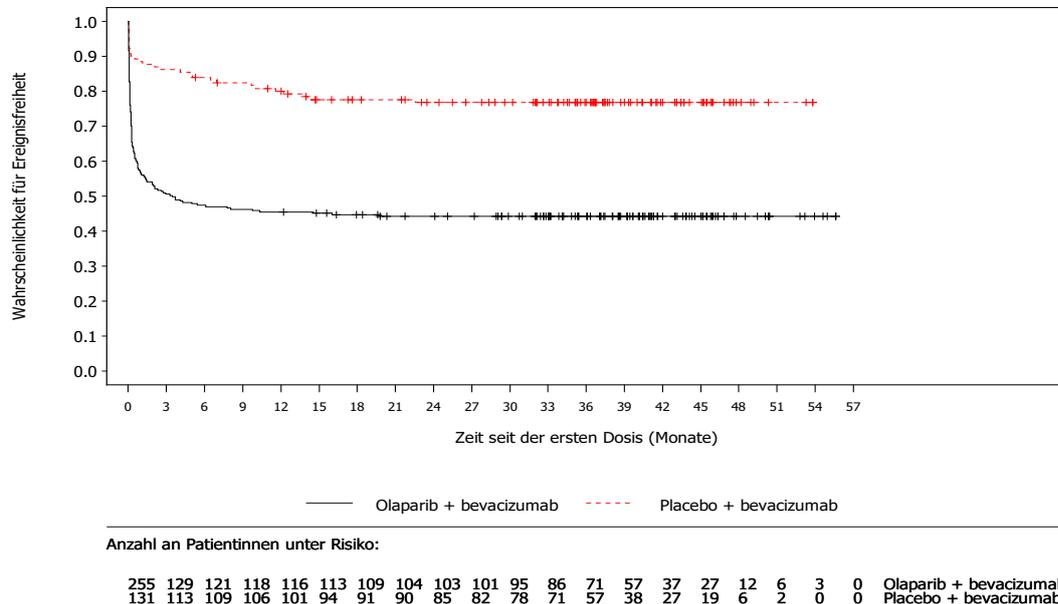


Abbildung 94: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem nicht schweren UESI Übelkeit (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

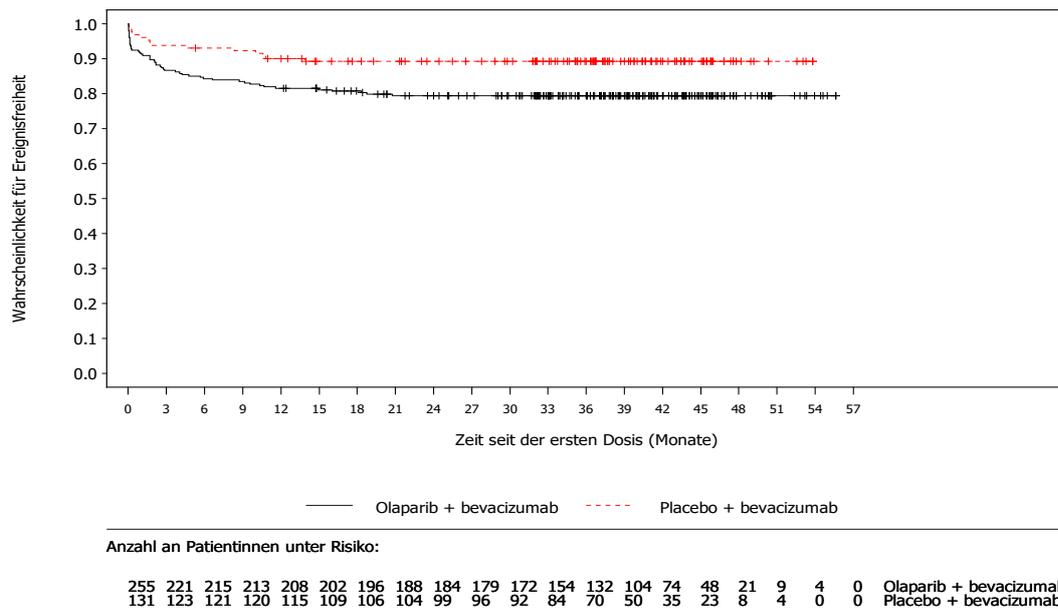


Abbildung 95: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem nicht schweren UESI Erbrechen (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

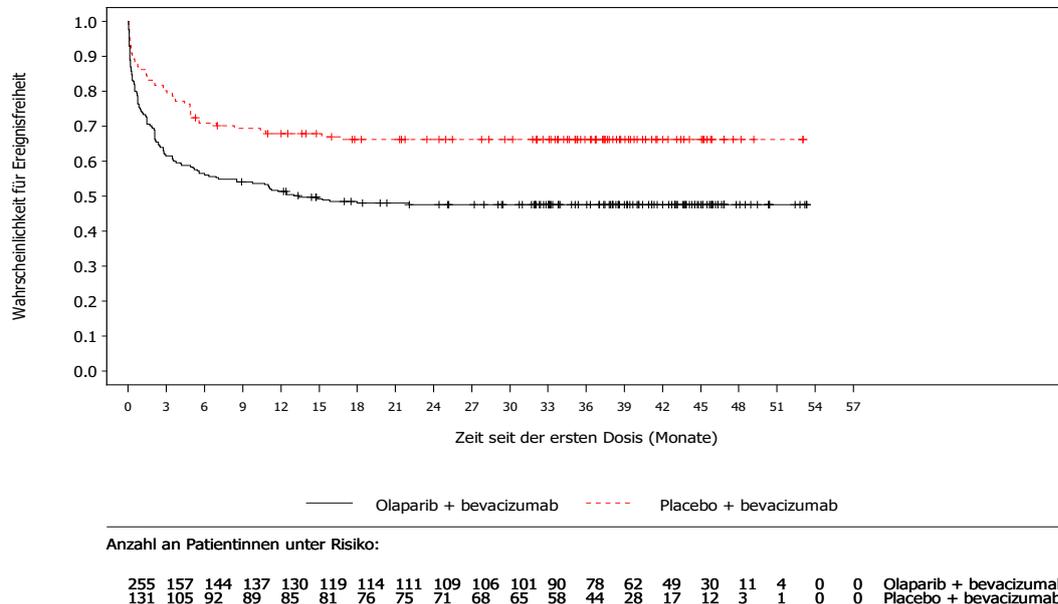


Abbildung 96: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem nicht schweren UESI Fatigue und Asthenie (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

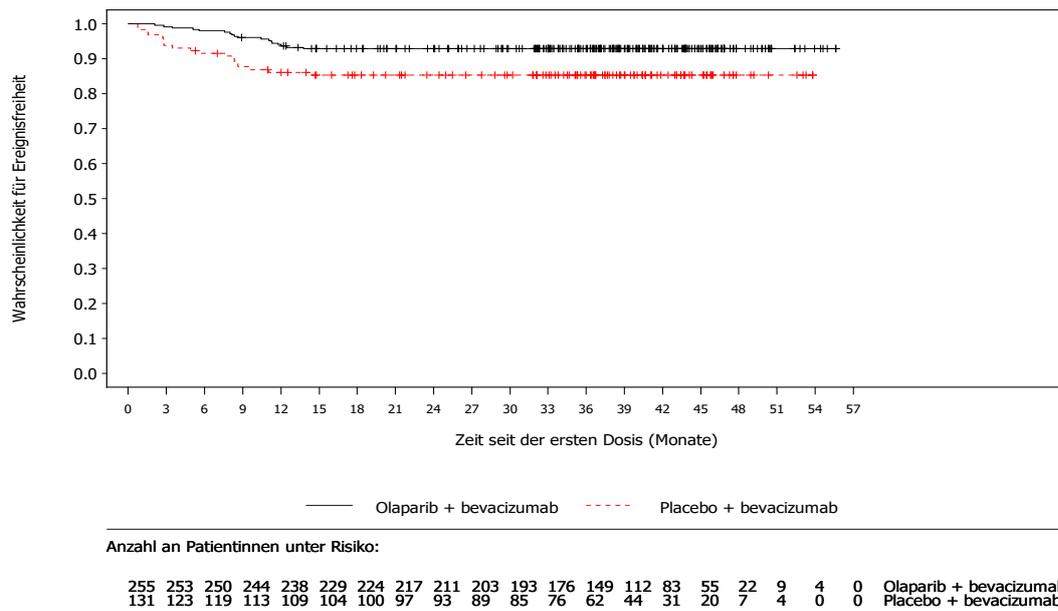


Abbildung 97: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem nicht schweren UESI Proteinurie (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

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

**4.3.1.3.1.6.8 Schwere UESI (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )**

Tabelle 4-44 liefert einen Überblick zu schweren UESI.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für schwere UESI (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab	
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Anämie	255	47 (18,4)	NE [NE; NE]	131	1 (0,8)	NE [NE; NE]	<b>27,79</b> [6,08; 492,43]; <b>&lt;0,0001</b>	29,37 [6,31; 523,04]; <0,0001 24,15 [5,39; 425,07]; <0,0001 0,18 [0,13; 0,23]; <0,0001
Neutropenie	255	21 (8,2)	NE [NE; NE]	131	4 (3,1)	NE [NE; NE]	<b>2,84</b> [1,07; 9,76]; <b>0,0474</b>	2,85 [1,06; 9,93]; 0,0377 2,70 [1,05; 9,10]; 0,0377 0,05 [0,003; 0,10]; 0,0377
Thrombozytopenie	255	4 (1,6)	NE [NE; NE]	131	3 (2,3)	NE [NE; NE]	0,72 [0,16; 3,70]; 0,6678	0,68 [0,15; 3,49]; 0,6211 0,68 [0,15; 3,43]; 0,6211 -0,01 [-0,04; 0,02]; 0,6211
Übelkeit	255	9 (3,5)	NE [NE; NE]	131	3 (2,3)	NE [NE; NE]	1,34 [0,40; 6,08]; 0,6600	1,56 [0,46; 7,13]; 0,4958 1,54 [0,47; 6,86]; 0,4958 0,01 [-0,03; 0,05]; 0,4958
Erbrechen	255	4 (1,6)	NE [NE; NE]	131	4 (3,1)	NE [NE; NE]	0,46 [0,11; 1,95]; 0,2600	0,51 [0,12; 2,17]; 0,3452 0,51 [0,12; 2,14]; 0,3452 -0,01 [-0,06; 0,02]; 0,3452
Fatigue und Asthenie	255	17 (6,7)	NE [NE; NE]	131	2 (1,5)	NE [NE; NE]	<b>4,54</b> [1,29; 28,70]; <b>0,0270</b>	4,61 [1,29; 29,34]; 0,0154 4,37 [1,28; 27,27]; 0,0154 0,05 [0,01; 0,09]; 0,0154
Hypertonie	255	50 (19,6)	NE [NE; NE]	131	42 (32,1)	NE [NE; NE]	<b>0,52</b> [0,34; 0,79]; <b>0,0016</b>	0,52 [0,32; 0,84]; 0,0074 0,61 [0,43; 0,87]; 0,0074 -0,12 [-0,22; -0,03]; 0,0074

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

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab	
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Proteinurie	255	3 (1,2)	NE [NE; NE]	131	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,2628	3,65 [0,19; 71,11]; 0,3934 3,61 [0,19; 69,36]; 0,3947 0,01 [-0,01; 0,03]; 0,1919
GI-Perforationen und Fisteln	255	3 (1,2)	NE [NE; NE]	131	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,2141	3,65 [0,19; 71,11]; 0,3934 3,61 [0,19; 69,36]; 0,3947 0,01 [-0,01; 0,03]; 0,1919
Komplikationen der Wundheilung	255	0	NE [NE; NE]	131	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; NC	NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC
Blutung	255	1 (0,4)	NE [NE; NE]	131	1 (0,8)	NE [NE; NE]	0,57 [0,02; 14,44]; 0,6886	0,51 [0,04; 6,36]; 0,5681 0,51 [0,02; 12,91]; 0,6398 -0,00 [-0,03; 0,01]; 0,6398
Arterielle Thromboembolie	255	1 (0,4)	NE [NE; NE]	131	4 (3,1)	NE [NE; NE]	<b>0,13</b> <b>[0,01; 0,86];</b> <b>0,0283</b>	0,13 [0,01; 0,86]; 0,0333 0,13 [0,01; 0,86]; 0,0333 -0,03 [-0,07; -0,00]; 0,0333
Venöse Thromboembolie	255	3 (1,2)	NE [NE; NE]	131	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,1229	3,65 [0,19; 71,11]; 0,3934 3,61 [0,19; 69,36]; 0,3947 0,01 [-0,01; 0,03]; 0,1919
Kongestive Herzinsuffizienz	255	0	NE [NE; NE]	131	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; NC	NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC
Nicht-GI-Fisteln	255	0	NE [NE; NE]	131	1 (0,8)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,2367	0,17 [0,01; 4,21]; 0,2793 0,17 [0,01; 4,19]; 0,2798 -0,01 [-0,03; 0,01]; 0,4279
MDS/AML	255	2 (0,8)	NE [NE; NE]	131	1 (0,8)	NE [NE; NE]	1,07 [0,10; 23,20]; 0,9550	0,86 [0,11; 9,45]; 0,8835 1,03 [0,10; 21,97]; 0,9823 0,00 [-0,03; 0,02]; 0,9823

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

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab	
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Myelodysplastisches Syndrom und Akute myeloische Leukämie	255	2 (0,8)	NE [NE; NE]	131	2 (1,5)	NE [NE; NE]	0,54 [0,06; 4,51]; 0,5305	0,51 [0,08; 3,34]; 0,4599 0,51 [0,06; 4,24]; 0,5069 -0,01 [-0,04; 0,01]; 0,5069
Sekundäre Neubildungen	255	9 (3,5)	NE [NE; NE]	131	3 (2,3)	NE [NE; NE]	1,29 [0,38; 5,82]; 0,7069	1,56 [0,46; 7,13]; 0,4958 1,54 [0,47; 6,86]; 0,4958 0,01 [-0,03; 0,05]; 0,4958
<p>Datenstand: 22.03.2020</p> <p>Analyse-Set: Safety-Analysis-Set (Patientinnen mit positivem HRD-Status)</p> <p>a: Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung.</p> <p>c: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell mit der Behandlung als Faktor. KI und Tests basieren auf der Profil-Likelihood; p-Werte sind zweiseitig. Falls in einer der Behandlungsgruppen kein Ereignis auftritt, so wird eine Nullzellenkorrektur verwendet (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel).</p> <p>Quelle: [1]</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie, BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse, GI: Magen-Darm, HR: Hazard Ratio, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, KI: Konfidenzintervall, MDS: Myelodysplastisches Syndrom, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis, NC: Nicht berechenbar, NE: Nicht erreicht, OR: Odds Ratio, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, tBRCA: Tumor-BRCA, UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse, vs.: Versus</p>								

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalysen der einzelnen schweren UESI (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) lagen folgende statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

- UESI **Anämie** traten bei 18,4% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 0,8% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 27,79 [6,08; 492,43];  $p < 0,0001$ ).
- UESI **Neutropenie** traten bei 8,2% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 3,1% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 2,84 [1,07; 9,76];  $p = 0,0474$ ).
- UESI **Fatigue und Asthenie** traten bei 6,7% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 1,5% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 4,54 [1,29; 28,70];  $p = 0,0270$ ).
- UESI **Hypertonie** traten bei 19,6% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 32,1% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 0,52 [0,34; 0,79];  $p = 0,0016$ ).
- UESI **Arterielle Thromboembolie** traten bei 0,4% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 3,1% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 0,13 [0,01; 0,86];  $p = 0,0283$ ).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven der statistisch signifikanten Ergebnisse werden im Folgenden präsentiert und der Übersichtlichkeit halber auch in Anhang 4-G dargestellt. Die Kaplan-Meier Kurven der nicht statistisch signifikanten Ergebnisse befinden sich ausschließlich in Anhang 4-G.

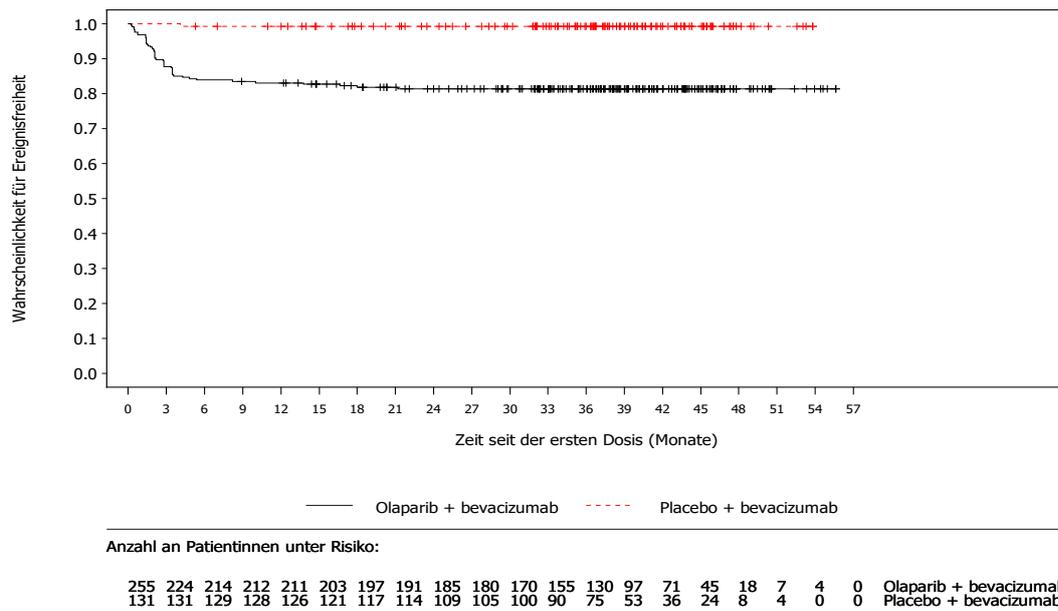


Abbildung 98: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem schweren UESI Anämie (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

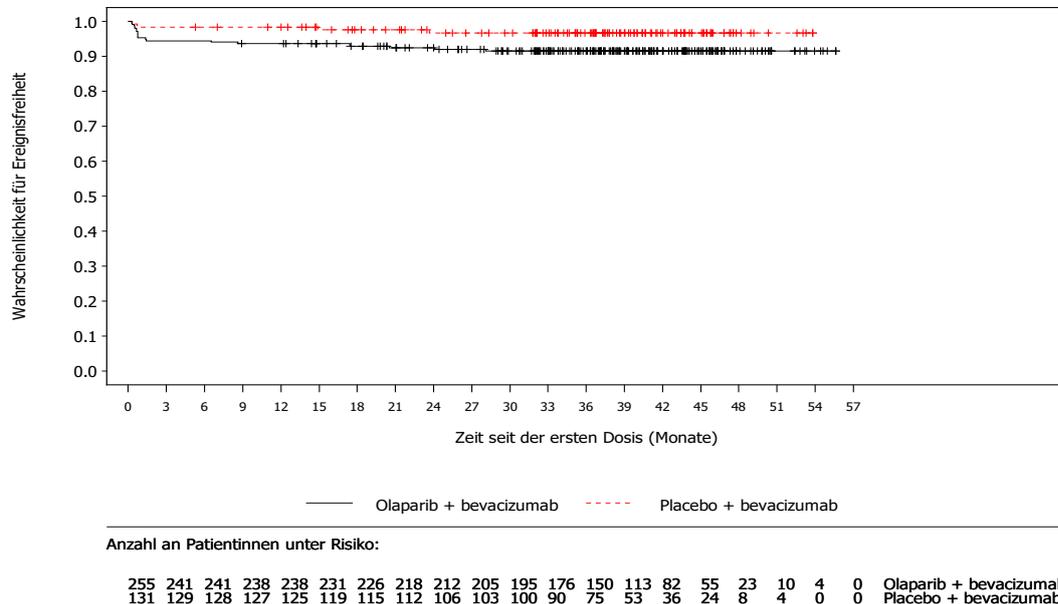


Abbildung 99: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem schweren UESI Neutropenie (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

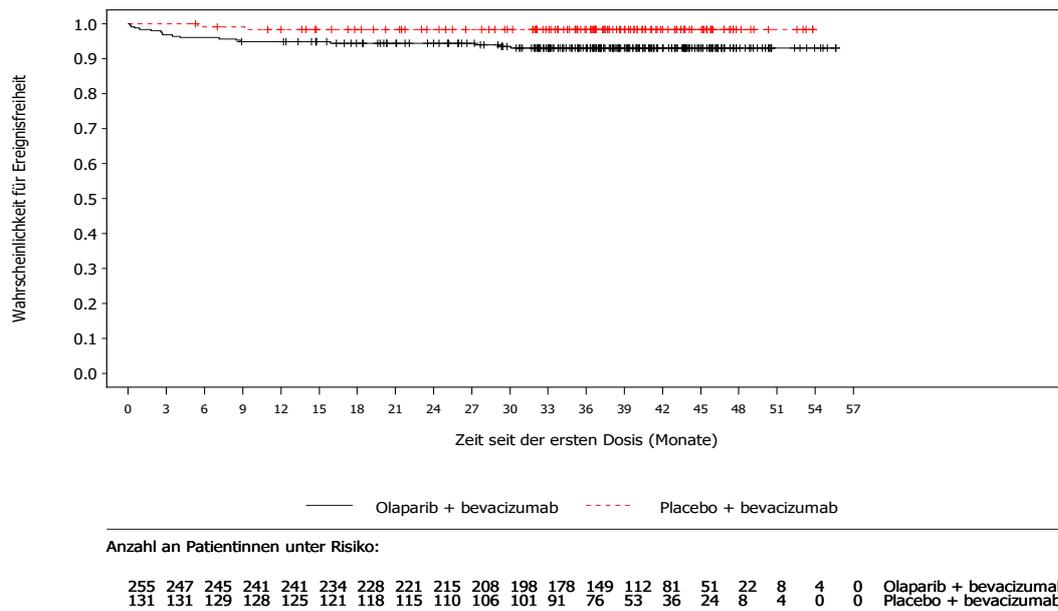


Abbildung 100: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem schweren UESI Fatigue und Asthenie (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

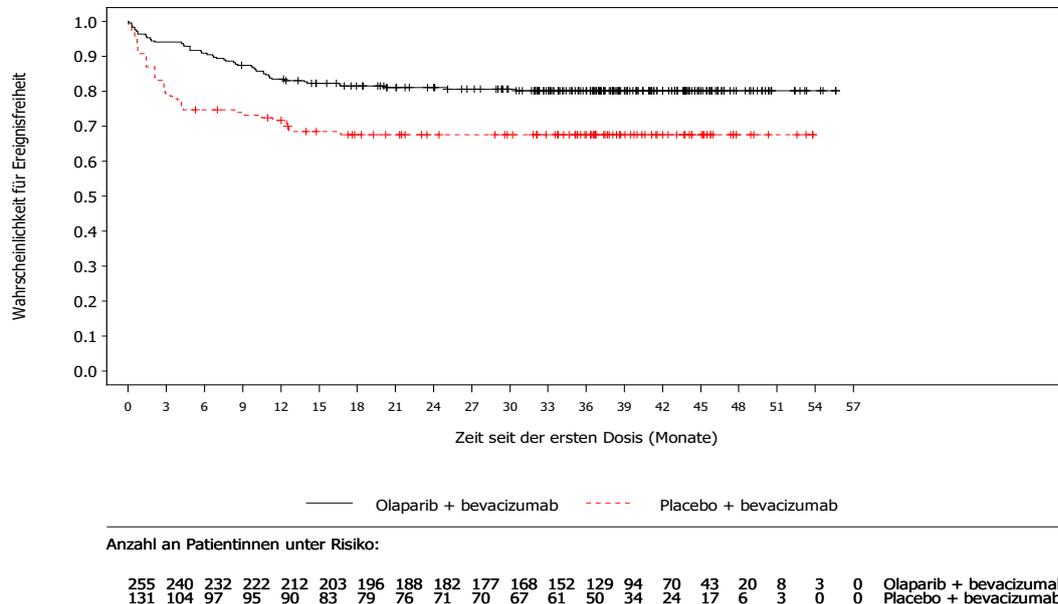


Abbildung 101: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem schweren UESI Hypertonie (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

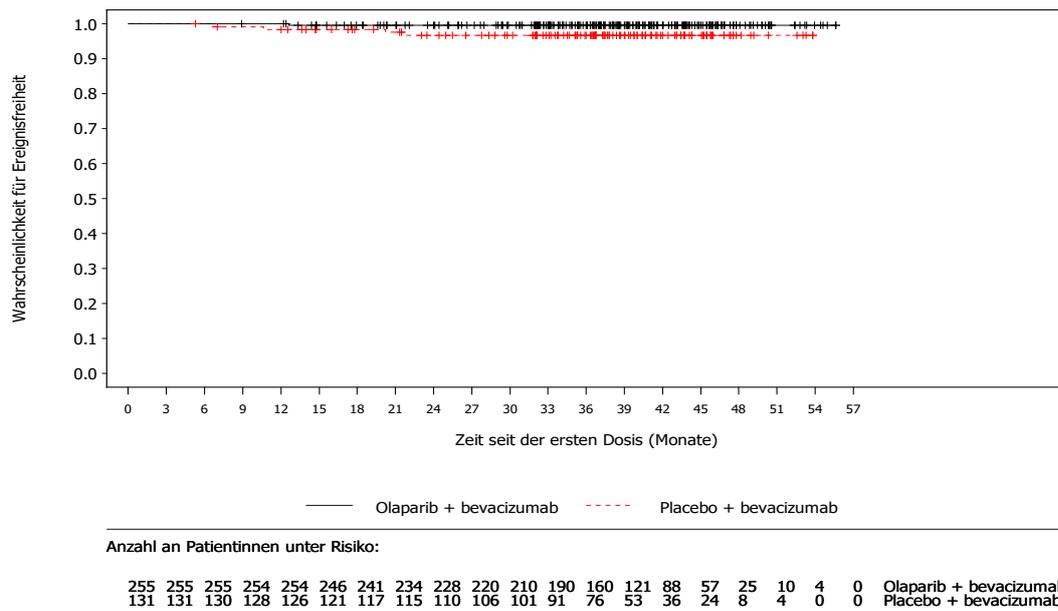


Abbildung 102: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem schweren UESI Arterielle Thromboembolie (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

### 4.3.1.3.1.6.9 Schwerwiegende UESI

Tabelle 4-45 liefert einen Überblick zu schwerwiegenden UESI.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für schwerwiegende UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab	
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Anämie	255	13 (5,1)	NE [NE; NE]	131	1 (0,8)	NE [NE; NE]	<b>6,89</b> [1,37; 125,21]; <b>0,0310</b>	6,98 [1,37; 127,51]; 0,0151 6,68 [1,35; 120,60]; 0,0151 0,04 [0,01; 0,08]; 0,0151
Neutropenie	255	2 (0,8)	NE [NE; NE]	131	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,2812	2,59 [0,12; 54,42]; 0,5394 2,58 [0,12; 53,31]; 0,5400 0,01 [-0,01; 0,02]; 0,3357
Thrombozytopenie	255	4 (1,6)	NE [NE; NE]	131	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,1225	4,71 [0,25; 88,07]; 0,3001 4,64 [0,25; 85,54]; 0,3019 0,02 [-0,00; 0,03]; 0,1095
Erbrechen	255	0	NE [NE; NE]	131	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; NC	NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC
Hypertonie	255	22 (8,6)	NE [NE; NE]	131	16 (12,2)	NE [NE; NE]	0,63 [0,33; 1,24]; 0,1655	0,68 [0,34; 1,36]; 0,2698 0,71 [0,39; 1,32]; 0,2698 -0,04 [-0,11; 0,03]; 0,2698
Proteinurie	255	1 (0,4)	NE [NE; NE]	131	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,5010	1,55 [0,06; 38,32]; 0,7888 1,55 [0,06; 37,71]; 0,7889 0,00 [-0,01; 0,02]; 0,5842

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

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab	
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
GI-Perforationen und Fisteln	255	2 (0,8)	NE [NE; NE]	131	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,2971	2,59 [0,12; 54,42]; 0,5394 2,58 [0,12; 53,31]; 0,5400 0,01 [-0,01; 0,02]; 0,3357
Komplikationen der Wundheilung	255	0	NE [NE; NE]	131	1 (0,8)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,1454	0,17 [0,01; 4,21]; 0,2793 0,17 [0,01; 4,19]; 0,2798 -0,01 [-0,03; 0,01]; 0,4279
Blutung	255	1 (0,4)	NE [NE; NE]	131	1 (0,8)	NE [NE; NE]	0,57 [0,02; 14,44]; 0,6886	0,51 [0,04; 6,36]; 0,5681 0,51 [0,02; 12,91]; 0,6398 -0,00 [-0,03; 0,01]; 0,6398
Arterielle Thromboembolie	255	1 (0,4)	NE [NE; NE]	131	3 (2,3)	NE [NE; NE]	0,18 [0,01; 1,40]; 0,0930	0,22 [0,02; 1,33]; 0,0989 0,17 [0,01; 1,32]; 0,0916 -0,02 [-0,05; 0,003]; 0,0916
Thromboembolie	255	2 (0,8)	NE [NE; NE]	131	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,3100	2,59 [0,12; 54,42]; 0,5394 2,58 [0,12; 53,31]; 0,5400 0,01 [-0,01; 0,02]; 0,3357
Nicht-GI-Fisteln	255	0	NE [NE; NE]	131	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; NC	NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC
MDS/AML	255	2 (0,8)	NE [NE; NE]	131	1 (0,8)	NE [NE; NE]	1,07 [0,10; 23,20]; 0,9550	0,86 [0,11; 9,45]; 0,8835 1,03 [0,10; 21,97]; 0,9823 0,00 [-0,03; 0,02]; 0,9823
Myelodysplastisches Syndrom und Akute myeloische Leukämie	255	2 (0,8)	NE [NE; NE]	131	2 (1,5)	NE [NE; NE]	0,54 [0,06; 4,51]; 0,5305	0,51 [0,08; 3,34]; 0,4599 0,51 [0,06; 4,24]; 0,5069 -0,01 [-0,04; 0,01]; 0,5069
Sekundäre Neubildungen	255	10 (3,9)	NE [NE; NE]	131	4 (3,1)	NE [NE; NE]	1,04 [0,34; 3,80]; 0,9507	1,30 [0,42; 4,80]; 0,6614 1,28 [0,44; 4,61]; 0,6614 0,01 [-0,04; 0,05]; 0,6614

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

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab	
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Pneumonitis	255	2 (0,8)	NE [NE; NE]	131	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,2548	2,59 [0,12; 54,42]; 0,5394 2,58 [0,12; 53,31]; 0,5400 0,01 [-0,01; 0,02]; 0,3357
<p>Datenstand: 22.03.2020</p> <p>Analyse-Set: Safety-Analysis-Set (Patientinnen mit positivem HRD-Status)</p> <p>a: Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung.</p> <p>c: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell mit der Behandlung als Faktor. KI und Tests basieren auf der Profil-Likelihood; p-Werte sind zweiseitig. Falls in einer der Behandlungsgruppen kein Ereignis auftritt, so wird eine Nullzellenkorrektur verwendet (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel).</p> <p>Quelle: [1]</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie, BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, GI: Magen-Darm, HR: Hazard Ratio, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, KI: Konfidenzintervall, MDS: Myelodysplastisches Syndrom, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis, NC: Nicht berechenbar, NE: Nicht erreicht, OR: Odds Ratio, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, tBRCA: Tumor-BRCA, UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse, vs.: Versus</p>								

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalysen der einzelnen schwerwiegenden UESI lag folgender statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

- UESI **Anämie** traten bei 5,1% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 0,8% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 6,89 [1,37; 125,21]; p=0,0310).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven der statistisch signifikanten Ergebnisse werden im Folgenden präsentiert und der Übersichtlichkeit halber auch in Anhang 4-G dargestellt. Die Kaplan-Meier Kurven der nicht statistisch signifikanten Ergebnisse befinden sich ausschließlich in Anhang 4-G.

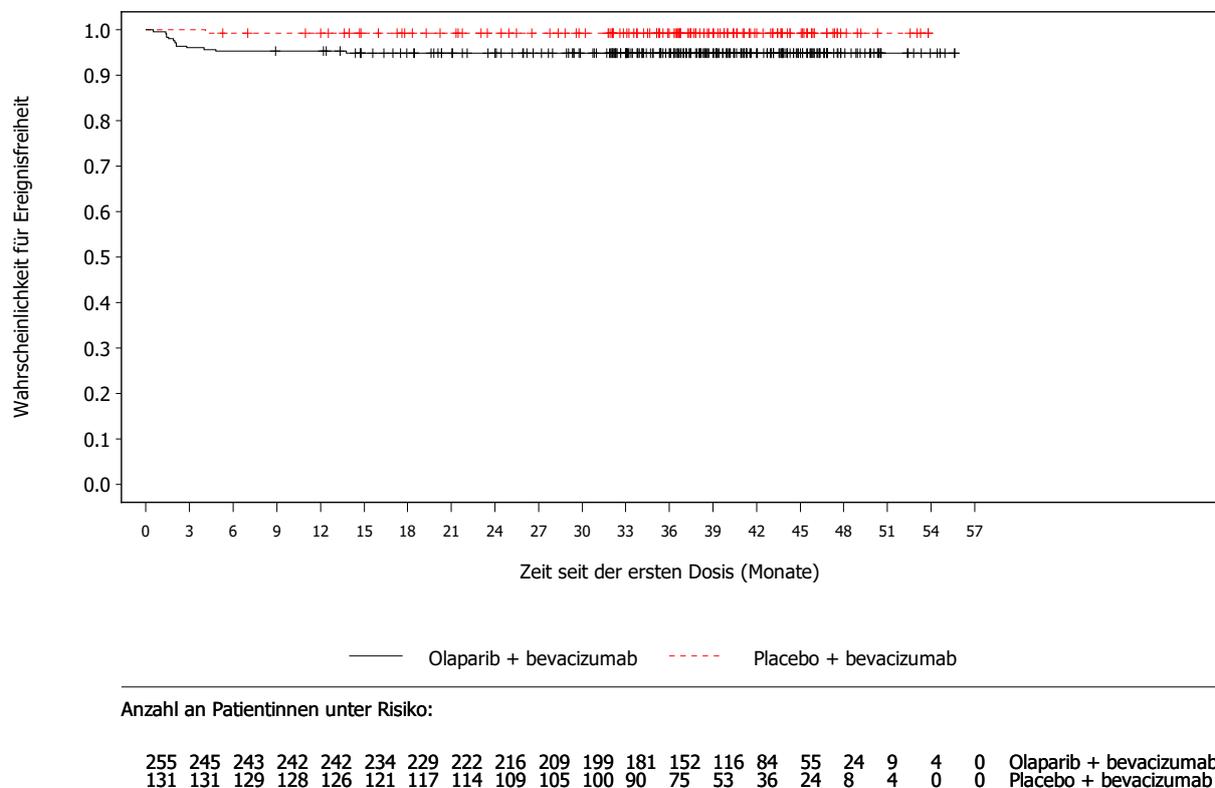


Abbildung 103: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem schwerwiegenden UESI Anämie (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

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

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine RCT im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>22</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

---

<sup>19</sup> unbesetzt

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Die Aussagekraft von Subgruppenanalysen sollte stets differenziert betrachtet werden. Ein Ungleichgewicht zwischen den Subgruppen sowie eine hohe Anzahl an durchgeführten statistischen Tests ohne Adjustierung für multiples Testen kann vermehrt zu zufälligen statistisch signifikanten Ergebnissen führen [59]. Bei der Interpretation möglicher Effektmodifikationen muss daher neben der statistischen Signifikanz des Interaktionstests auch immer die biologische Plausibilität diskutiert und in der Bewertung der Subgruppeneffekte berücksichtigt werden.

Subgruppenanalysen wurden nur bei ausreichend hoher Patienten- und Fallzahl durchgeführt. Dazu müssen gemäß des aktuellen IQWiG-Methodenpapiers in jeder der Subgruppen mindestens zehn Patienten vorhanden sein und im Falle von binären Endpunkten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sein [59]. Interaktionstests wurden daher nur dann als sinnvoll erachtet, wenn pro Subgruppe mindestens zehn Patientinnen (addiert über beide Studienarme) vorhanden waren und in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse (addiert über beide Studienarme) vorlagen. Andernfalls wurden keine p-Werte aus Interaktionstests dargestellt und auf eine separate Darstellung der Ergebnisse nach Subgruppe verzichtet.

Für alle Ereigniszeitanalysen basierten die p-Werte der Interaktionstests auf einem Likelihood-Ratio-Test aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm  $\text{Behandlung} * \text{Subgruppenmerkmal}$  als Kovariablen, Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Der Interaktionstest für die mittlere Veränderung der Fragebögen zu patientenberichteten Endpunkten (PRO) basierte auf einem MMRM mit Subgruppenmerkmal, Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung und Visite und Interaktion aus Behandlung und Subgruppenmerkmal als erklärende Variablen sowie dem Baseline-Wert und der Interaktion aus Baseline-Wert und Visite als Kovariablen. Um bei den MMRM-Analysen innerhalb eines Endpunktes Konsistenz zu erreichen, wurde innerhalb eines Endpunktes für alle Subgruppenanalysen dieselbe Kovarianzstruktur verwendet. In der Studie PAOLA-1 waren im SAP Subgruppenanalysen nur für das progressionsfreie Überleben präspezifiziert [13]. Anstelle der durch die VerFO vorgeschriebenen Subgruppenmerkmale Länder und Zentren wird aufgrund der hohen Anzahl an kleinen Zentren und Ländern die im Studienprotokoll präspezifizierte Subgruppenanalyse nach Region dargestellt.

Damit umfassen die Subgruppenanalysen der Studie PAOLA-1 folgende Merkmale:

- Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung (NED [PDS] versus NED/CR [IDS] versus NED/CR [Chemo] versus PR)
- tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung (tBRCA mutiert versus nicht tBRCA mutiert)
- Alter bei Randomisierung (<65 Jahre versus  $\geq 65$  Jahre)
- Region (Europa versus Japan)
- ECOG-PS zu Baseline (0 (normale Aktivität) versus 1 (eingeschränkte Aktivität))
- FIGO-Stadium (Stadium III versus Stadium IV)
- Baseline-CA-125-Wert ( $\leq$ ULN versus  $>$ ULN)
- Histologisches Grading (high-grade versus low-grade)
- Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn (makroskopische Resterkrankung versus keine makroskopische Resterkrankung)
- Zeitpunkt der Operation (PDS versus IDS)
- Myriad tBRCA-Status (tBRCAm versus nicht tBRCAm)
- Somatischer/Keimbahn BRCA-Status (sBRCAm versus gBRCAm versus nicht BRCAm)

Die Subgruppenmerkmale tBRCA-Mutationsstatus und Ergebnis der Erstlinientherapie wurden gemäß eCRF und gemäß Randomisierung kategorisiert. Die Ergebnisse gemäß eCRF befinden sich in Anhang 4-G.

### **Wahl von Trennpunkten und Subgruppen**

Für alle Subgruppenanalysen wurde die im SAP präspezifizierte Kategorisierung verwendet.

### **Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen**

Zunächst wurde in Tabelle 4-46 die Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen dargestellt. In Tabelle 4-47 sind die p-Werte der Interaktionstests für alle Endpunkte dargestellt. Die Ergebnisse eines Endpunktes wurden nur dann getrennt nach Subgruppen berichtet, wenn sich ein p-Wert des Interaktionstests  $< 0,05$  ergab. Diese Einzelergebnisse finden sich in den Abschnitten 4.3.1.3.2.1 bis 4.3.1.3.2.6 gegliedert nach den Endpunkten.

Interaktionsergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT wurden hingegen nur dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant war. Andernfalls wurde auf die Darstellung der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT verzichtet.

Tabelle 4-46: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung	tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung	Alter bei Randomisierung	Region	ECOG-PS zu Baseline	FIGO-Stadium	Baseline-CA-125-Wert	Histologisches Grading	Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn	Zeitpunkt der Operation	Myriad tBRCA-Status	Somatischer/Keimbahn BRCA- Status
<b>Mortalität</b>												
OS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Morbidität: Progressionsfreies Überleben</b>												
PFS	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
PFS2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Morbidität: Zeit bis zur Folgetherapie</b>												
TFST	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TSST	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Patientenberichtete Morbidität</b>												
EORTC QLQ-C30	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-OV28	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EQ-5D VAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>												
EORTC QLQ-C30	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse</b>												
UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Nicht schwere UE (CTCAE-Grad 1 oder 2)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥3)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SUE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE, die zum Therapieabbruch führten	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UESI	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Nicht schwere UESI	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UESI	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwerwiegende UESI	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung	tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung	Alter bei Randomisierung	Region	ECOG-PS zu Baseline	FIGO-Stadium	Baseline-CA-125-Wert	Histologisches Grading	Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn	Zeitpunkt der Operation	Myriad tBRCA-Status	Somatischer/Keimbahn BRCA-Status
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, CA-125: Cancer Antigen 125, CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EQ-5D: EuroQoL(European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FIGO: Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde, gBRCA: Keimbahn-BRCA, OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben, PFS2: Progressionsfreies Überleben 2, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire and Ovarian Cancer Module, sBRCA: BRCA somatisch, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, tBRCA: Tumor-BRCA, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie, UE: Unerwünschtes Ereignis, UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse, VAS: Visuelle Analogskala</p>												

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-47 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.*

Für das Subgruppenmerkmal Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung ergaben sich über alle Wirksamkeitsendpunkte OS, PFS, PFS2, TFST und TSST hinweg Effektmodifikationen. Hierbei tritt die Patientinnengruppe mit makroskopischer Kompletresektion nach PDS besonders eindrücklich bei den Ergebnissen zum Gesamtüberleben hervor. Es ist bekannt, dass das positive Ergebnis einer makroskopischen Kompletresektion der bedeutendste prognostische Faktor für die Behandlung des Ovarialkarzinoms ist (vgl. Abschnitt 3.2.1 in Modul 3). Unterstützt wird dieses Ergebnis dadurch, dass auch für die Subgruppe eines CA-125 Werts  $\leq$  ULN ähnlich homogen die Effektmodifikation auftrat. CA-125 ist ein Tumormarker und sein Absinken unter Normwert zeigt ein gutes Ansprechen auf die Primärtherapie an. Aufgrund der Homogenität der Effektmodifikation, der gleichgerichteten Effekte sowie der klinischen Plausibilität werden die Subgruppenergebnisse basierend auf dem Merkmal Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung als fazitrelevant eingestuft und explizit für die Herleitung des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben herangezogen. Für die weiteren Effektivitätseindpunkte lag die Effektmodifikation zwar vor, diese führt aber nicht zu differenzierten Zusatznutzenausprägungen in den Subgruppen gegenüber der Zielpopulation.

Für alle anderen Subgruppenmerkmale: tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung, Alter bei Randomisierung, Region, ECOG-PS zu Baseline, FIGO-Stadium, Baseline-CA-125-Wert, Histologisches Grading, Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor

Studienbeginn, Zeitpunkt der Operation, Myriad tBRCA-Status und somatischer/Keimbahn BRCA-Status ergab sich kein weiteres homogenes, konsistentes und klinisch begründbares Bild. Die Ergebnisse werden daher als zufällige und nicht fazitrelevante Effektmodifikationen eingestuft.

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

Tabelle 4-47: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie PAOLA-1 und Effektmodifikatoren

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung	tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung	Alter bei Randomisierung	FIGO-Stadium	Region	ECOG-PS zu Baseline	Baseline-CA-125-Wert	Histologisches Grading	Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn	Zeitpunkt der Operation	Myriad tBRCA-Status	Somatischer/Keimbahn BRCA-Status
<b>Mortalität</b>												
OS	<b>0,0429</b>	0,7410	0,1618	0,3109	0,5256	0,5694	<b>0,0355</b>	NC	0,8519	0,1915	0,4125	0,7573
<b>Morbidität – Fortschreiten der Erkrankung</b>												
PFS	<b>0,0134</b>	0,8948	0,1229	0,5291	0,2237	0,0976	<b>0,0016</b>	NC	0,5517	0,1186	0,5173	0,2368
PFS2	<b>0,0061</b>	0,9000	0,1607	0,9494	0,1921	0,1557	0,0562	NC	0,5232	0,1009	0,6498	0,3253
<b>Morbidität – Zeit bis zur Folgetherapie</b>												
TFST	<b>0,0020</b>	0,8076	0,1265	0,7236	0,2329	0,2005	<b>0,0112</b>	NC	0,4662	0,0590	0,2461	0,2005
TSST	<b>0,0010</b>	0,8292	0,4985	0,6075	0,6082	0,1710	<b>0,0204</b>	NC	0,3683	0,0801	0,4300	0,1106
<b>Patientenberichtete Morbidität: EORTC QLQ-C30</b>												
<b>Zeit bis zur Verschlechterung</b>												
Appetitverlust	0,1822	0,4151	0,9004	0,9137	0,8219	0,5129	0,3276	NC	0,4773	<b>0,0172</b>	0,1393	0,1189

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

<b>Studie PAOLA-1 Endpunkt</b>	<b>Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung</b>	<b>tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung</b>	<b>Alter bei Randomisierung</b>	<b>FIGO-Stadium</b>	<b>Region</b>	<b>ECOG-PS zu Baseline</b>	<b>Baseline-CA-125-Wert</b>	<b>Histologisches Grading</b>	<b>Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn</b>	<b>Zeitpunkt der Operation</b>	<b>Myriad tBRCA-Status</b>	<b>Somatischer/Keimbahn BRCA-Status</b>
Verstopfung	0,2597	0,9670	0,4748	0,3431	0,3624	0,1123	0,2087	NC	0,3464	0,9190	0,7658	0,8729
Diarrhö	0,5236	0,9611	0,7381	0,7081	0,8716	0,5665	0,1626	NC	0,2785	0,5412	0,7450	0,7106
Dyspnoe	0,1644	0,2043	0,9293	0,3026	0,8931	0,7549	0,8839	NC	0,6959	0,3489	0,6458	0,6141
Fatigue	0,0569	0,9885	0,6995	0,7814	0,4753	0,2810	0,8274	NC	0,8231	0,1827	0,6706	0,7388
Finanzielle Schwierigkeiten	0,2519	0,4950	0,9903	0,5027	0,2612	0,8661	0,9153	NC	0,1497	<b>0,0264</b>	0,8434	0,6861
Übelkeit und Erbrechen	0,9149	0,7212	0,9661	0,7267	0,9780	0,2385	0,4614	NC	0,6613	0,8490	0,2939	0,6275
Schmerzen	0,1467	0,2083	0,3795	0,1194	0,4102	0,7276	0,8553	NC	0,3806	0,8914	0,0557	<b>0,0062</b>
Schlaflosigkeit	0,4678	0,3588	0,4997	0,1579	0,1942	0,9756	0,8612	NC	<b>0,0490</b>	0,8742	0,6831	0,2111
<b>MMRM</b>												
Appetitverlust	0,2388	0,6099	0,8547	<b>0,0416</b>	NC	0,9856	NC	NC	0,8556	0,2435	0,9501	0,6887
Verstopfung	0,9412	0,9630	0,2744	0,2629	NC	0,8726	NC	NC	0,3505	0,9776	0,5504	0,4902

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

<b>Studie PAOLA-1 Endpunkt</b>	<b>Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung</b>	<b>tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung</b>	<b>Alter bei Randomisierung</b>	<b>FIGO-Stadium</b>	<b>Region</b>	<b>ECOG-PS zu Baseline</b>	<b>Baseline-CA-125-Wert</b>	<b>Histologisches Grading</b>	<b>Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn</b>	<b>Zeitpunkt der Operation</b>	<b>Myriad tBRCA-Status</b>	<b>Somatischer/Keimbahn BRCA-Status</b>
Diarrhö	0,9160	0,3174	0,6227	0,1430	NC	0,2251	NC	NC	0,3065	0,8974	<b>0,0281</b>	0,6544
Dyspnoe	0,2560	0,2079	0,4536	0,3058	NC	0,4166	NC	NC	0,7691	0,6551	0,5037	0,2598
Fatigue	0,1486	0,1028	0,5973	0,1870	NC	0,4966	NC	NC	0,7677	0,1226	0,4241	0,9312
Finanzielle Schwierigkeiten	<b>0,0240</b>	0,4721	<b>0,0430</b>	0,6252	NC	0,6449	NC	NC	0,2071	<b>0,0013</b>	0,6095	NC
Übelkeit und Erbrechen	0,6571	0,9133	0,4620	0,2738	NC	0,5611	NC	NC	0,5296	0,4423	0,9362	0,4422
Schmerzen	0,5973	0,7251	0,7317	0,8785	NC	0,4342	NC	NC	0,5893	0,8805	0,2513	<b>0,0130</b>
Schlaflosigkeit	0,9411	0,9013	0,4887	0,1953	NC	0,7896	NC	NC	0,3963	0,1306	0,8349	<b>0,0431</b>
<b>Patientenberichtete Morbidität: EORTC QLQ-OV28</b>												
<b>Zeit bis zur Verschlechterung</b>												
Abdominal/gastrointestinale Symptome	0,1444	0,5637	0,2016	0,8415	0,2136	0,5823	0,8488	NC	0,9425	0,1164	0,7221	0,6128
Nebenwirkungen der Chemotherapie	0,6138	0,2823	0,5529	<b>0,0358</b>	0,8759	0,6628	0,7205	NC	0,1848	0,3282	0,8760	0,3840

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

<b>Studie PAOLA-1 Endpunkt</b>	<b>Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung</b>	<b>tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung</b>	<b>Alter bei Randomisierung</b>	<b>FIGO-Stadium</b>	<b>Region</b>	<b>ECOG-PS zu Baseline</b>	<b>Baseline-CA-125-Wert</b>	<b>Histologisches Grading</b>	<b>Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn</b>	<b>Zeitpunkt der Operation</b>	<b>Myriad tBRCA-Status</b>	<b>Somatischer/Keimbahn BRCA-Status</b>
Einstellung bzgl. Krankheit/Behandlung	<b>0,0059</b>	0,7907	0,6326	0,5091	0,6022	0,6475	0,3540	NC	0,6934	<b>0,0268</b>	0,7614	0,1031
Hormonelle Symptome	0,4717	0,6425	0,3066	0,3820	0,7836	0,3471	0,0543	NC	0,6431	0,1740	0,4860	0,6185
Periphere Neuropathie	0,1485	0,6566	0,9708	0,9781	0,4436	0,8324	0,6804	NC	0,8465	0,0806	0,5099	0,7942
Einzelfragen	0,2895	0,5619	0,1802	0,2565	0,5449	0,6394	0,3366	NC	0,6563	0,9563	0,2981	0,1276
Körperbild	0,0873	0,7143	0,6649	0,6090	0,8990	0,8836	0,3776	NC	0,2202	0,1894	0,7067	0,4216
<b>MMRM</b>												
Abdominal/gastrointestinale Symptome	0,2893	0,8051	NC	0,9716	NC	0,9793	NC	NC	0,4787	0,2218	0,7304	0,1879
Nebenwirkungen der Chemotherapie	0,8218	0,2883	0,8819	0,1306	NC	0,8108	NC	NC	0,2232	0,3886	0,4032	0,8042
Einstellung bezüglich Krankheit/Behandlung	<b>0,0489</b>	0,6449	0,7172	0,7150	NC	0,2736	NC	NC	0,4759	0,1525	0,3788	0,1321

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

<b>Studie PAOLA-1 Endpunkt</b>	<b>Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung</b>	<b>tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung</b>	<b>Alter bei Randomisierung</b>	<b>FIGO-Stadium</b>	<b>Region</b>	<b>ECOG-PS zu Baseline</b>	<b>Baseline-CA-125-Wert</b>	<b>Histologisches Grading</b>	<b>Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn</b>	<b>Zeitpunkt der Operation</b>	<b>Myriad tBRCA-Status</b>	<b>Somatischer/Keimbahn BRCA-Status</b>
Hormonelle Symptome	0,5161	0,9983	0,9803	0,5197	NC	0,4544	NC	NC	0,7386	0,3429	0,9017	0,8212
Periphere Neuropathie	0,9243	0,2407	0,5458	0,1740	NC	0,9244	NC	NC	0,8333	0,7796	0,7921	0,6334
Einzelfragen	0,2171	0,6830	0,0742	0,6977	NC	0,7608	NC	NC	0,8901	0,1624	0,8001	0,1525
Körperbild	0,0834	0,9023	0,5069	0,9241	NC	0,5597	NC	NC	0,5050	0,0746	0,8718	0,6300
<b>Patientenberichtete Morbidität: EQ-5D VAS</b>												
<i>Zeit bis zur Verschlechterung</i>												
VAS (MID=10)	0,3113	0,8381	0,9024	0,7604	0,7520	0,5589	0,9161	NC	0,7503	0,3545	0,4097	0,3567
<b>MMRM</b>												
VAS	0,2298	0,6352	0,3047	0,4558	NC	0,1574	NC	NC	0,9815	0,1546	0,2959	0,0973
<b>Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30</b>												
<i>Zeit bis zur Verschlechterung</i>												
Globaler Gesundheitsstatus	0,4751	0,4128	<b>0,0411</b>	0,8411	0,6370	0,4725	<b>0,0253</b>	NC	0,6172	0,2306	0,4575	0,6127

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

<b>Studie PAOLA-1 Endpunkt</b>	<b>Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung</b>	<b>tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung</b>	<b>Alter bei Randomisierung</b>	<b>FIGO-Stadium</b>	<b>Region</b>	<b>ECOG-PS zu Baseline</b>	<b>Baseline-CA-125-Wert</b>	<b>Histologisches Grading</b>	<b>Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn</b>	<b>Zeitpunkt der Operation</b>	<b>Myriad tBRCA-Status</b>	<b>Somatischer/Keimbahn BRCA-Status</b>
Physische Funktion	0,0595	0,7581	0,8299	0,7873	0,8477	0,4389	0,1607	NC	<b>0,0478</b>	0,2393	0,7782	0,8724
Rollenfunktion	0,1710	0,8488	0,6768	0,8527	0,7558	0,8931	0,9282	NC	0,4156	<b>0,0490</b>	0,9458	0,3462
Kognitive Funktion	0,2601	0,4651	0,7981	0,1331	0,8416	0,1194	0,4413	NC	0,6809	0,5177	0,5854	0,6004
Emotionale Funktion	0,8112	0,9043	0,4570	0,4544	0,7774	0,3345	0,9369	NC	0,9808	0,9421	0,7069	0,4989
Soziale Funktion	0,3281	0,3641	0,5912	0,4186	0,8557	<b>0,0088</b>	0,7354	NC	0,7998	0,1835	0,6998	0,0693
<b>MMRM</b>												
Globaler Gesundheitsstatus	0,0723	0,5770	0,3867	0,1424	NC	0,5934	NC	NC	0,5274	<b>0,0265</b>	0,9527	0,5435
Physische Funktion	0,5920	0,9008	0,7919	0,7442	NC	0,9938	NC	NC	0,2580	<b>0,0328</b>	0,8627	0,5303
Rollenfunktion	0,2178	0,6045	0,8915	0,0551	NC	0,7172	NC	NC	0,9361	<b>0,0094</b>	0,7174	0,2241
Kognitive Funktion	0,6725	0,1058	0,3850	0,0575	NC	<b>0,0452</b>	NC	NC	0,5964	0,4849	0,2114	0,9429
Emotionale Funktion	0,2656	0,1786	0,8160	0,2033	NC	0,7726	NC	NC	0,3775	0,0717	0,7033	0,5545

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

<b>Studie PAOLA-1 Endpunkt</b>	<b>Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung</b>	<b>tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung</b>	<b>Alter bei Randomisierung</b>	<b>FIGO-Stadium</b>	<b>Region</b>	<b>ECOG-PS zu Baseline</b>	<b>Baseline-CA-125-Wert</b>	<b>Histologisches Grading</b>	<b>Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn</b>	<b>Zeitpunkt der Operation</b>	<b>Myriad tBRCA-Status</b>	<b>Somatischer/Keimbahn BRCA-Status</b>
Soziale Funktion	0,3273	0,4299	0,3810	<b>0,0265</b>	NC	0,1783	NC	NC	0,6062	0,2143	0,4667	0,1285
<b>Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse</b>												
UE	0,9636	0,3256	<b>0,0380</b>	0,7507	0,5636	0,7846	0,5302	NC	0,3412	0,8800	0,2614	0,9701
Nicht schwere UE	0,4389	0,4168	0,5054	<b>0,0195</b>	0,4542	<b>0,0295</b>	0,9834	NC	0,1942	0,3582	0,3132	0,6852
Schwere UE	0,4179	0,8667	0,7573	<b>0,0255</b>	0,5461	0,2232	0,5129	NC	0,1681	0,2230	0,6864	0,8227
SUE	0,7722	0,7532	0,2270	0,0822	0,2973	0,1985	0,3516	NC	0,2183	0,3182	0,8343	0,7760
UE, die zum Therapieabbruch führten	0,9775	0,4244	0,2418	0,9367	NC	0,5140	NC	NC	0,9385	0,6969	0,9909	NC
<b>UE nach SOC und PT</b>												
<b>UE</b>												
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,8238	0,9275	0,1982	0,3651	0,5140	0,6372	0,3910	NC	0,1469	0,7187	0,6282	0,0522
PT: Ermüdung	0,9781	0,5679	0,2108	0,5794	NC	0,5309	0,9320	NC	0,4570	0,9015	0,7720	0,1942

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

<b>Studie PAOLA-1 Endpunkt</b>	<b>Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung</b>	<b>tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung</b>	<b>Alter bei Randomisierung</b>	<b>FIGO-Stadium</b>	<b>Region</b>	<b>ECOG-PS zu Baseline</b>	<b>Baseline-CA-125-Wert</b>	<b>Histologisches Grading</b>	<b>Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn</b>	<b>Zeitpunkt der Operation</b>	<b>Myriad tBRCA-Status</b>	<b>Somatischer/Keimbahn BRCA-Status</b>
PT: Endokrine Erkrankungen	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	0,5092	NC	NC	NC
PT: Dyspnoe	0,3674	0,3692	0,8855	0,9617	NC	0,7826	NC	NC	0,2972	0,7654	0,4749	NC
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,5961	0,0730	0,5424	0,7042	NC	0,3520	0,5078	NC	0,5440	0,0611	0,0550	0,8095
PT: Proteinurie	0,4102	0,1452	0,2508	0,6513	NC	0,2452	0,9090	NC	0,2349	<b>0,0313</b>	0,0581	0,9636
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,8208	0,3244	0,4966	0,2718	0,3857	0,2979	0,5701	NC	0,2967	0,8264	0,6168	0,7298
PT: Anämie	0,6834	0,2896	0,6278	0,6793	NC	0,4936	0,5983	NC	0,5468	NC	0,5823	NC
PT: Leukopenie	0,9294	0,5012	0,6642	0,2117	0,2123	0,6646	NC	NC	0,7374	0,5450	0,8588	0,8685
PT: Lymphopenie	0,3356	0,4957	0,4413	<b>0,0266</b>	<b>0,0418</b>	0,5764	0,5531	NC	<b>0,0266</b>	0,2499	0,2101	0,2291
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,7353	0,3071	0,2613	0,3053	0,2541	0,4466	0,6786	NC	0,9384	0,7413	0,7445	0,6885

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

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung	tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung	Alter bei Randomisierung	FIGO-Stadium	Region	ECOG-PS zu Baseline	Baseline-CA-125-Wert	Histologisches Grading	Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn	Zeitpunkt der Operation	Myriad tBRCA-Status	Somatischer/Keimbahn BRCA-Status
PT: Erbrechen	0,9655	0,4680	0,0909	0,9770	NC	0,4559	0,1091	NC	0,5715	0,7498	0,3061	0,4193
PT: Übelkeit	0,4609	0,2328	0,2774	<b>0,0370</b>	NC	<b>0,0266</b>	0,4854	NC	0,8703	0,1570	0,2519	0,5900
PT: Dysgeusie	NC	0,8676	NC	NC	NC	NC	NC	NC	0,3524	0,7194	0,8439	NC
PT: Hypertonie	0,4534	0,3673	0,8877	0,8823	<b>0,0399</b>	0,4451	0,9714	NC	0,5643	0,7137	0,9887	0,8725
PT: Gastroenteritis	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
PT: Kreatinin im Blut erhöht	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</b>												
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
PT: Ermüdung	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,6032	0,8107	0,5092	0,4333	<b>0,0406</b>	0,6331	NC	NC	NC	NC	0,9848	0,6103

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

<b>Studie PAOLA-1 Endpunkt</b>	<b>Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung</b>	<b>tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung</b>	<b>Alter bei Randomisierung</b>	<b>FIGO-Stadium</b>	<b>Region</b>	<b>ECOG-PS zu Baseline</b>	<b>Baseline-CA-125-Wert</b>	<b>Histologisches Grading</b>	<b>Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn</b>	<b>Zeitpunkt der Operation</b>	<b>Myriad tBRCA-Status</b>	<b>Somatischer/Keimbahn BRCA-Status</b>
PT: Anämie	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
SOC: Gefäßerkrankungen	0,9229	0,3782	0,3115	0,0861	NC	0,2705	0,1738	NC	0,7391	0,8002	0,7244	0,8257
PT: Hypertonie	0,9116	0,4743	0,2876	0,1317	NC	0,2696	0,2140	NC	0,6755	0,5926	0,8708	0,8440
<b>SUE</b>												
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
PT: Anämie	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>UESI</b>												
Anämie	0,6775	0,2932	0,6585	0,6316	NC	0,5671	0,5563	NC	0,5149	NC	0,5897	NC
Neutropenie	0,7710	0,6954	0,8441	0,6141	0,0544	0,3428	0,5546	NC	0,2850	0,8964	0,9896	0,2964
Thrombozytopenie	0,1971	0,7875	0,4249	0,8566	NC	0,5975	NC	NC	NC	0,2707	0,1879	NC
Übelkeit	0,3039	0,2971	0,2278	<b>0,0141</b>	0,7704	<b>0,0279</b>	0,7492	NC	0,9234	0,0844	0,2900	0,7317

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

<b>Studie PAOLA-1 Endpunkt</b>	<b>Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung</b>	<b>tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung</b>	<b>Alter bei Randomisierung</b>	<b>FIGO-Stadium</b>	<b>Region</b>	<b>ECOG-PS zu Baseline</b>	<b>Baseline-CA-125-Wert</b>	<b>Histologisches Grading</b>	<b>Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn</b>	<b>Zeitpunkt der Operation</b>	<b>Myriad tBRCA-Status</b>	<b>Somatischer/Keimbahn BRCA-Status</b>
Erbrechen	0,9446	0,4983	0,0804	0,9322	NC	0,5150	0,1075	NC	0,6542	0,7321	0,3478	0,5629
Fatigue und Asthenie	0,9373	0,5317	0,2151	0,5633	NC	0,4266	0,9208	NC	0,2879	0,9372	0,7763	0,3443
Hypertonie	0,5425	0,3931	0,9767	0,8616	<b>0,0269</b>	0,3732	0,8047	NC	0,6525	0,7879	0,8779	0,7182
Proteinurie	0,4661	0,2064	0,1361	0,5640	NC	0,5194	0,9438	NC	0,2592	<b>0,0307</b>	0,0971	0,9878
GI-Perforationen und Fisteln	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Komplikationen der Wundheilung	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Blutungen	0,6349	0,1165	0,7873	0,2185	NC	0,5315	NC	NC	0,6903	0,7319	0,1605	0,2157
Arterielle Thromboembolie	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Venöse Thromboembolie	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

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

<b>Studie PAOLA-1 Endpunkt</b>	<b>Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung</b>	<b>tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung</b>	<b>Alter bei Randomisierung</b>	<b>FIGO-Stadium</b>	<b>Region</b>	<b>ECOG-PS zu Baseline</b>	<b>Baseline-CA-125-Wert</b>	<b>Histologisches Grading</b>	<b>Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn</b>	<b>Zeitpunkt der Operation</b>	<b>Myriad tBRCA-Status</b>	<b>Somatischer/Keimbahn BRCA-Status</b>
Kongestive Herzinsuffizienz	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Nicht-GI-Fisteln	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
MDS/AML	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Myelodysplastisches Syndrom und Akute myeloische Leukämie	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Sekundäre Neubildungen	NC	0,9931	0,0926	NC	NC	NC	NC	NC	0,5081	NC	NC	NC
Pneumonitis	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Nicht schwere UESI</b>												
Anämie	0,6565	0,1759	0,7283	0,7024	NC	0,3897	0,5305	NC	0,4628	NC	0,9079	NC
Neutropenie	0,9190	0,5318	0,8991	0,5142	0,0711	0,0868	0,5026	NC	0,4431	0,5124	0,9848	0,5322
Thrombozytopenie	NC	0,9459	NC	0,9805	NC	0,9218	NC	NC	NC	0,5299	NC	NC

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

<b>Studie PAOLA-1 Endpunkt</b>	<b>Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung</b>	<b>tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung</b>	<b>Alter bei Randomisierung</b>	<b>FIGO-Stadium</b>	<b>Region</b>	<b>ECOG-PS zu Baseline</b>	<b>Baseline-CA-125-Wert</b>	<b>Histologisches Grading</b>	<b>Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn</b>	<b>Zeitpunkt der Operation</b>	<b>Myriad tBRCA-Status</b>	<b>Somatischer/Keimbahn BRCA-Status</b>
Übelkeit	0,4128	0,2618	0,2474	<b>0,0248</b>	NC	<b>0,0379</b>	0,4329	NC	0,8786	0,1568	0,2953	0,6661
Erbrechen	0,8234	0,2537	0,0566	0,9433	NC	0,7865	0,1358	NC	0,4476	0,3823	0,1808	0,3690
Fatigue und Asthenie	0,9893	0,5975	0,1063	0,4551	NC	0,3513	0,6950	NC	0,6246	0,7129	0,8480	0,3039
Hypertonie	0,6005	0,5573	0,7849	0,6539	<b>0,0256</b>	0,7490	0,8752	NC	0,4057	0,8141	0,3029	0,2542
Proteinurie	0,4888	0,3038	0,1911	0,7176	NC	0,4115	0,9636	NC	0,3604	<b>0,0309</b>	0,1493	0,9992
Komplikationen der Wundheilung	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Blutungen	0,7053	0,0673	0,9606	0,2433	NC	0,7658	NC	NC	0,7593	0,8123	<b>0,0446</b>	0,2157
Arterielle Thromboembolie	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Venöse Thromboembolie	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

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

<b>Studie PAOLA-1 Endpunkt</b>	<b>Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung</b>	<b>tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung</b>	<b>Alter bei Randomisierung</b>	<b>FIGO-Stadium</b>	<b>Region</b>	<b>ECOG-PS zu Baseline</b>	<b>Baseline-CA-125-Wert</b>	<b>Histologisches Grading</b>	<b>Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn</b>	<b>Zeitpunkt der Operation</b>	<b>Myriad tBRCA-Status</b>	<b>Somatischer/Keimbahn BRCA-Status</b>
Nicht-GI-Fisteln	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Sekundäre Neubildungen	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Pneumonitis	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Schwere UESI</b>												
Anämie	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Neutropenie	NC	0,7999	NC	0,8700	NC	NC	NC	NC	0,9311	NC	0,4035	NC
Thrombozytopenie	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Übelkeit	NC	NC	0,3425	NC	NC	NC	0,4238	NC	NC	NC	NC	NC
Erbrechen	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Fatigue und Asthenie	NC	0,8679	NC	0,3782	NC	0,7989	0,1204	NC	NC	NC	0,9844	NC
Hypertonie	0,9179	0,3931	0,2868	0,0882	NC	0,1668	0,2960	NC	0,6214	0,6238	0,7505	0,7871

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

<b>Studie PAOLA-1 Endpunkt</b>	<b>Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung</b>	<b>tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung</b>	<b>Alter bei Randomisierung</b>	<b>FIGO-Stadium</b>	<b>Region</b>	<b>ECOG-PS zu Baseline</b>	<b>Baseline-CA-125-Wert</b>	<b>Histologisches Grading</b>	<b>Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn</b>	<b>Zeitpunkt der Operation</b>	<b>Myriad tBRCA-Status</b>	<b>Somatischer/Keimbahn BRCA-Status</b>
Proteinurie	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
GI-Perforationen und Fisteln	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Komplikationen der Wundheilung	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Blutungen	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Arterielle Thromboembolie	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Venöse Thromboembolie	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Kongestive Herzinsuffizienz	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Nicht-GI-Fisteln	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
MDS/AML	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Myelodysplastisches Syndrom und Akute myeloische Leukämie	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

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

<b>Studie PAOLA-1 Endpunkt</b>	<b>Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung</b>	<b>tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung</b>	<b>Alter bei Randomisierung</b>	<b>FIGO-Stadium</b>	<b>Region</b>	<b>ECOG-PS zu Baseline</b>	<b>Baseline-CA-125-Wert</b>	<b>Histologisches Grading</b>	<b>Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn</b>	<b>Zeitpunkt der Operation</b>	<b>Myriad tBRCA-Status</b>	<b>Somatischer/Keimbahn BRCA-Status</b>
Sekundäre Neubildungen	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Schwerwiegende UESI</b>												
Anämie	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Neutropenie	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Thrombozytopenie	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Erbrechen	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Hypertonie	<b>0,0499</b>	0,5836	0,2172	0,3523	NC	0,2612	0,6980	NC	0,5412	0,3840	0,5403	0,0776
Proteinurie	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Komplikationen der Wundheilung	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Blutungen	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Arterielle Thromboembolie	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

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

<b>Studie PAOLA-1 Endpunkt</b>	<b>Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung</b>	<b>tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung</b>	<b>Alter bei Randomisierung</b>	<b>FIGO-Stadium</b>	<b>Region</b>	<b>ECOG-PS zu Baseline</b>	<b>Baseline-CA-125-Wert</b>	<b>Histologisches Grading</b>	<b>Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn</b>	<b>Zeitpunkt der Operation</b>	<b>Myriad tBRCA-Status</b>	<b>Somatischer/Keimbahn BRCA-Status</b>
Venöse Thromboembolie	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Nicht-GI-Fisteln	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Sekundäre Neubildungen	NC	0,9931	0,0926	NC	NC	NC	NC	NC	0,5081	NC	NC	NC
Pneumonitis	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
GI-Perforationen und Fisteln	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
MDS/AML	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Myelodysplastisches Syndrom und Akute myeloische Leukämie	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

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

<b>Studie PAOLA-1 Endpunkt</b>	<b>Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung</b>	<b>tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung</b>	<b>Alter bei Randomisierung</b>	<b>FIGO-Stadium</b>	<b>Region</b>	<b>ECOG-PS zu Baseline</b>	<b>Baseline-CA-125-Wert</b>	<b>Histologisches Grading</b>	<b>Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn</b>	<b>Zeitpunkt der Operation</b>	<b>Myriad tBRCA-Status</b>	<b>Somatischer/Keimbahn BRCA-Status</b>
<p>Datenstand: 22.03.2020</p> <p>Analyse-Set: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status) für Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität; Safety-Analysis-Set für Sicherheit (Patientinnen mit positivem HRD-Status).</p> <p>Fettdruck zeigt einen p-Wert &lt;0,05 an.</p> <p>a: Gemäß Dossievorlage werden Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT nur dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist.</p> <p>Quelle: [1]</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie, BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, CA-125: Cancer-Antigen 125, CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EQ-5D: EuroQoL(European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FAS: Full-Analysis-Set, FIGO: Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde, gBRCA: Keimbahn-BRCA, GI: Magen-Darm, HRD: Homologe Rekombinationsdefizienz, ITT: Intention to Treat, MDS: Myelodysplastisches Syndrom, MID: Minimale klinisch relevante Veränderung, MMRM: Mixed Model for Repeated Measures, NC: Nicht berechenbar, OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben, PFS2: Progressionsfreies Überleben 2, PT: Bevorzugter Begriff, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire and Ovarian Cancer Module, sBRCA: BRCA somatisch, SOC: Systemorganklasse, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, tBRCA: Tumor-BRCA, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie, UE: Unerwünschtes Ereignis, UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse, VAS: Visuelle Analogskala</p>												

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

#### 4.3.1.3.2.1 Mortalität: Gesamtüberleben

Tabelle 4-48: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung (Interaktionstest: p=0,0429)</b>							
NED [PDS]	92	8 (8,7)	NE [NE; NE]	48	14 (29,2)	NE [NE; NE]	<b>0,26</b> <b>[0,11; 0,61]</b> <b>0,0020</b>
NED/CR [IDS]	74	23 (31,1)	NE [NE; NE]	38	11 (28,9)	NE [NE; NE]	1,04 [0,52; 2,23] 0,9042
NED/CR [Chemo]	40	9 (22,5)	NE [NE; NE]	20	8 (40,0)	NE [NE; NE]	0,54 [0,21; 1,45] 0,2164

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>
PR	49	21 (42,9)	44,0 [32,3; NE]	26	9 (34,6)	NE [NE; NE]	1,13 [0,53; 2,60] 0,7579
<b>Baseline-CA-125-Wert (Interaktionstest: p=0,0355)</b>							
≤ULN	228	46 (20,2)	NE [NE; NE]	118	37 (31,4)	NE [NE; NE]	<b>0,58</b> <b>[0,38; 0,90]</b> <b>0,0161</b>
>ULN	27	15 (55,6)	39,3 [21,7; NE]	14	5 (35,7)	NE [NE; NE]	1,79 [0,69; 5,52] 0,2391
<p>Datenstand: 22.03.2020</p> <p>Analyse-Set: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status).</p> <p>a: Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Analyse mittels unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, sowie unter Anwendung der Efron-Methode.</p> <p>Quelle: [1]</p> <p>NED [PDS]: Keine nachweisbare Erkrankung nach makroskopischer Komplettresektion durch PDS</p> <p>NED/CR [IDS]: Keine nachweisbare Erkrankung/vollständiges Ansprechen nach makroskopischer Komplettresektion durch IDS</p> <p>NED/CR [Chemo]: Keine nachweisbare Erkrankung/vollständiges Ansprechen nach unvollständiger Resektion (nach entweder PDS oder IDS) oder keine Operation)</p> <p>PR: Partielles Ansprechen</p> <p>CA-125: Cancer-Antigen 125, CR: Vollständiges Ansprechen, FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, IDS: Intervalloperation, ITT: Intention to Treat, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis, NE: Nicht erreicht, NED: Kein nachweisbarer Tumor, PDS: Primäroperation, PR: Partielles Ansprechen, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, ULN: Oberer Normwertbereich, vs.: Versus</p>							

Für die Subgruppenanalyse zum Endpunkt Gesamtüberleben ergab sich eine Effektmodifikation hinsichtlich der Subgruppenmerkmale Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und Baseline-CA-125-Wert.

Bei dem Subgruppenmerkmal Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung zeigte sich für Patientinnen mit Ausprägung NED [PDS] ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib+Bevacizumab. Für Patientinnen mit anderer Ausprägung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Bei dem Subgruppenmerkmal Baseline-CA-125-Wert zeigte sich für Patientinnen mit Ausprägung ≤ULN ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib+Bevacizumab. Beim Baseline-CA-125-Wert zeigte sich für Patientinnen mit Ausprägung >ULN kein statistisch signifikanter Unterschied.

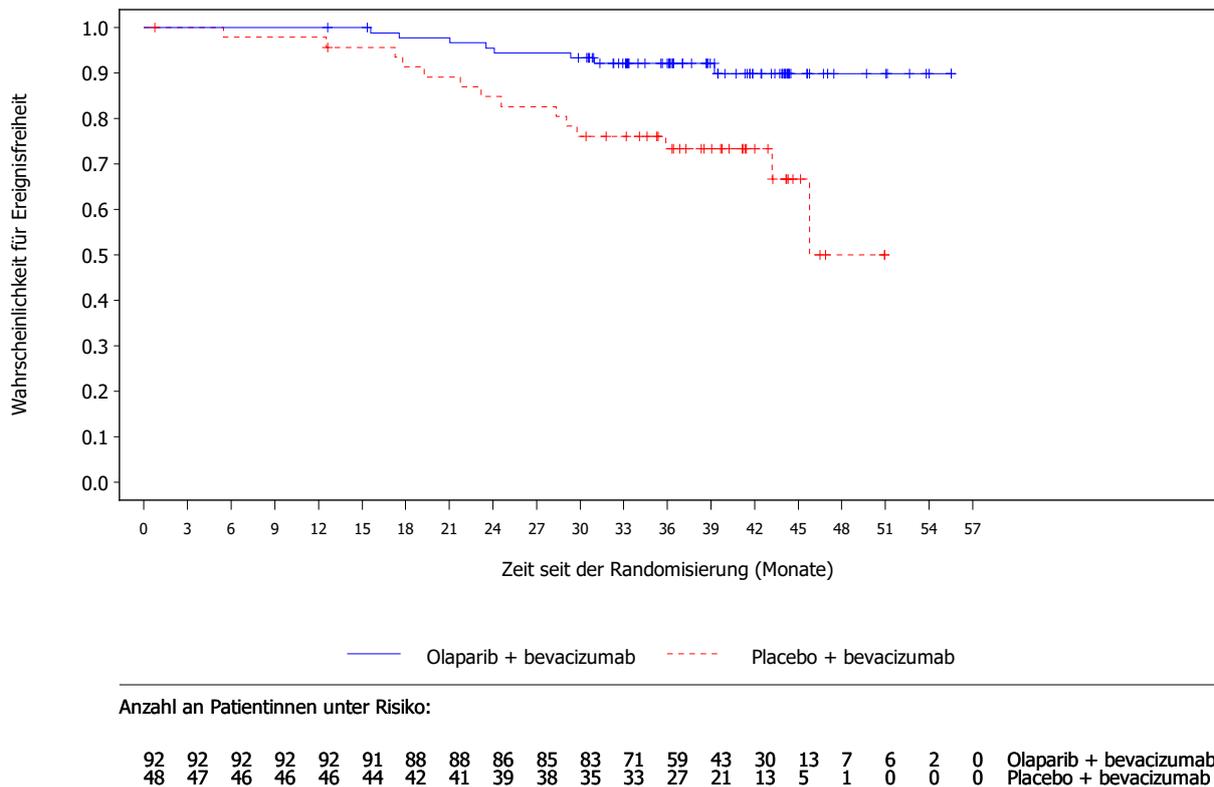


Abbildung 104: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben der Subgruppe der Patientinnen mit makroskopischer Komplettresektion nach der Primäroperation (NED [PDS]) (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

FAS: Full-Analysis-Set; NED: Kein nachweisbarer Tumor, PDS: Primäroperation, NED [PDS]: Keine nachweisbare Erkrankung nach makroskopischer Komplettresektion durch PDS

Weitere zugehörige Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm befinden sich in Anhang 4-G.

**4.3.1.3.2.2 Morbidität: Fortschreiten der Erkrankung**

Tabelle 4-49: Subgruppenergebnisse für progressionsfreies Überleben (PFS und PFS2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>PFS</b>							
<i>Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung (Interaktionstest: p=0,0134)</i>							
NED [PDS]	92	22 (23,9)	NE [NE; NE]	48	32 (66,7)	21,7 [16,6; 24,9]	<b>0,22</b> <b>[0,13; 0,38]</b> <b>&lt;0,0001</b>
NED/CR [IDS]	74	42 (56,8)	33,1 [22,1; 44,8]	38	29 (76,3)	17,2 [13,7; 22,1]	<b>0,50</b> <b>[0,31; 0,81]</b> <b>0,0056</b>
NED/CR [Chemo]	40	15 (37,5)	NE [NE; NE]	20	19 (95,0)	14,5 [10,9; 22,3]	<b>0,23</b> <b>[0,11; 0,45]</b> <b>&lt;0,0001</b>
PR	49	36 (73,5)	22,0 [16,6; 27,5]	26	20 (76,9)	16,0 [8,1; 19,4]	0,62 [0,37; 1,10] 0,1001
<i>Baseline-CA-125-Wert (Interaktionstest: p=0,0016)</i>							
≤ULN	228	91 (39,9)	44,8 [41,7; NE]	118	90 (76,3)	17,7 [16,0; 20,3]	<b>0,32</b> <b>[0,24; 0,43]</b> <b>&lt;0,0001</b>
>ULN	27	24 (88,9)	16,6 [11,9; 23,1]	14	10 (71,4)	11,4 [5,1; NE]	1,11 [0,54; 2,43] 0,7877
<b>PFS2</b>							
<i>Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung (Interaktionstest: p=0,0061)</i>							
NED [PDS]	92	10 (10,9)	NE [NE; NE]	48	21 (43,8)	43,0 [33,2; NE]	<b>0,20</b> <b>[0,09; 0,41]</b> <b>&lt;0,0001</b>
NED/CR [IDS]	74	32 (43,2)	42,6 [32,2; NE]	38	19 (50,0)	42,2 [24,5; NE]	0,83 [0,47; 1,48] 0,5119

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>
NED/CR [Chemo]	40	14 (35,0)	50,3 [34,6; 50,3]	20	14 (70,0)	31,2 [24,5; 41,3]	<b>0,47</b> <b>[0,22; 0,9999]</b> <b>0,0500</b>
PR	49	29 (59,2)	30,5 [23,7; NE]	26	16 (61,5)	29,3 [21,0; NE]	0,92 [0,51; 1,74] 0,7962

Datenstand: 22.03.2020  
Analyse-Set: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status).  
a: Kaplan-Meier-Methode.  
b: Analyse mittels unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, sowie unter Anwendung der Efron-Methode.  
Quelle: [1]  
NED [PDS]: Keine nachweisbare Erkrankung nach makroskopischer Komplettresektion durch PDS  
NED/CR [IDS]: Keine nachweisbare Erkrankung/vollständiges Ansprechen nach makroskopischer Komplettresektion durch IDS  
NED/CR [Chemo]: Keine nachweisbare Erkrankung/vollständiges Ansprechen nach unvollständiger Resektion (nach entweder PDS oder IDS) oder keine Operation)  
PR: Partielles Ansprechen  
CA-125: Cancer-Antigen 125, CR: Vollständiges Ansprechen, FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, IDS: Intervalloperation, ITT: Intention to Treat, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis, NE: Nicht erreicht, NED: Kein nachweisbarer Tumor, PDS: Primäroperation, PFS: Progressionsfreies Überleben, PFS2: Progressionsfreies Überleben 2, PR: Partielles Ansprechen, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, ULN: Oberer Normwertbereich, vs.: Versus

### Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für die Subgruppenanalyse zum Endpunkt PFS ergab sich eine Effektmodifikation hinsichtlich der Subgruppenmerkmale Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und Baseline-CA-125-Wert.

Bei dem Subgruppenmerkmal Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung zeigte sich für Patientinnen mit den Ausprägungen NED [PDS], NED/CR [IDS] und NED/CR [Chemo] ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib+Bevacizumab. Für Patientinnen mit der Ausprägung PR zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Dieses Ergebnis macht deutlich, dass der Effekt von Olaparib+Bevacizumab auf das Fortschreiten der Erkrankung durch das Ergebnis der Erstlinientherapie maßgeblich beeinflusst wird. Die gesonderte Betrachtung von Rezidiven bei Patientinnen, die nach Abschluss der Erstlinientherapie tumorfrei sind, erscheint somit plausibel und von klinischer Relevanz (siehe Tabelle 4-21).

Bei dem Subgruppenmerkmal Baseline-CA-125-Wert zeigte sich für Patientinnen mit Ausprägung  $\leq$ ULN ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib+Bevacizumab. Beim Baseline-CA-125-Wert zeigte sich für Patientinnen mit Ausprägung  $>$ ULN kein statistisch signifikanter Unterschied.

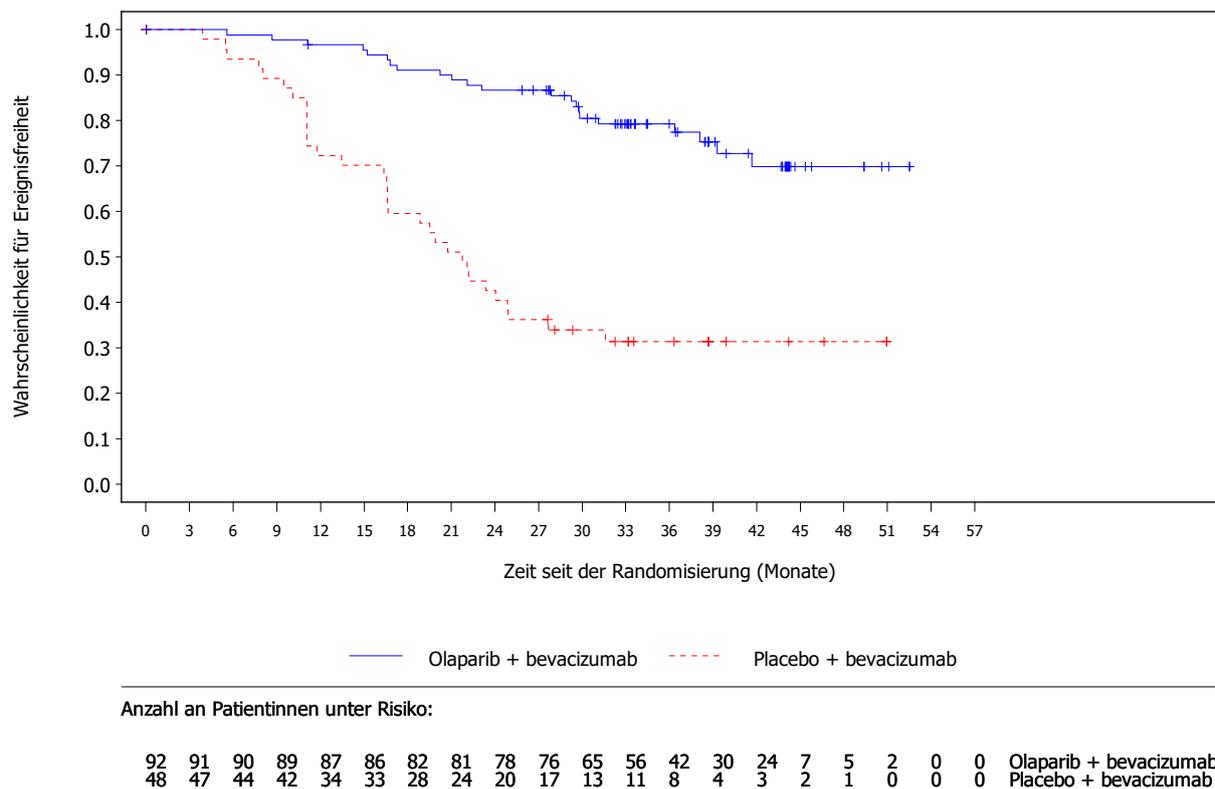


Abbildung 105: Kaplan-Meier-Kurve für PFS der Subgruppe der Patientinnen mit makroskopischer Komplettresektion nach der Primäroperation (NED [PDS]) (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

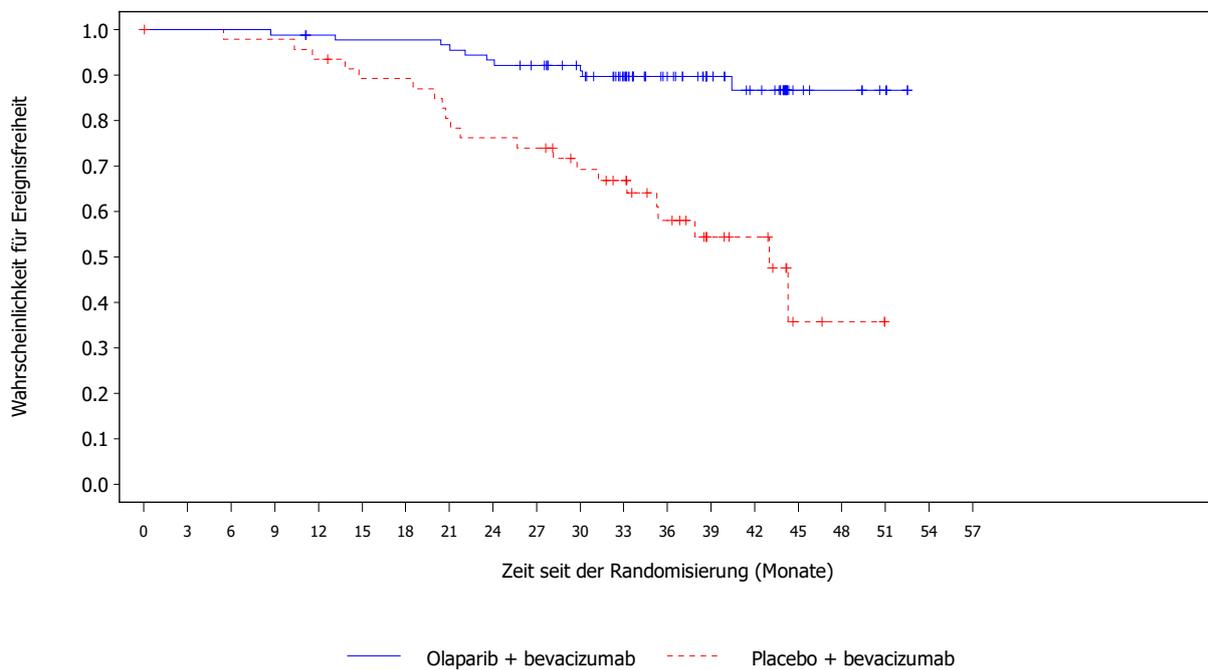
FAS: Full-Analysis-Set; NED [PDS]: Keine nachweisbare Erkrankung nach makroskopischer Komplettresektion durch PDS; PFS: Progressionsfreies Überleben

Weitere zugehörige Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm befinden sich in Anhang 4-G.

### Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)

Für die Subgruppenanalyse zum Endpunkt PFS2 ergab ich eine Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Ergebnis Erstlinientherapie vor Randomisierung.

Bei dem Subgruppenmerkmal Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung zeigte sich für Patientinnen mit Ausprägung NED [PDS] und NED/CR [Chemo] ein statistisch signifikanter Unterschied. Für Patientinnen mit Ausprägung NED/CR [IDS] und PR zeige sich kein statistisch signifikanter Unterschied.



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

92	92	92	91	89	88	88	87	84	81	75	63	47	34	27	8	6	3	0	0	Olaparib + bevacizumab
48	47	46	46	44	41	41	37	35	34	29	26	19	11	9	2	1	0	0	0	Placebo + bevacizumab

Abbildung 106: Kaplan-Meier-Kurve für PFS2 der Subgruppe der Patientinnen mit makroskopischer Komplettresektion nach der Primäroperation (NED [PDS]) (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

FAS: Full-Analysis-Set; NED [PDS]: Keine nachweisbare Erkrankung nach makroskopischer Komplettresektion durch PDS; PFS2: Progressionsfreies Überleben 2

Weitere zugehörige Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm befinden sich in Anhang 4-G.

**4.3.1.3.2.3 Morbidität: Zeit bis zur Folgetherapie**

Tabelle 4-50: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Folgetherapie (TFST und TSST) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>TFST</b>							
<i>Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung (Interaktionstest: p=0,0020)</i>							
NED [PDS]	92	21 (22,8)	NE [NE; NE]	48	34 (70,8)	21,2 [17,1; 25,2]	<b>0,18</b> [0,11; 0,32] <0,0001
NED/CR [IDS]	74	44 (59,5)	29,7 [22,8; 40,4]	38	29 (76,3)	18,4 [15,0; 23,1]	<b>0,54</b> [0,34; 0,88] 0,0136
NED/CR [Chemo]	40	17 (42,5)	NE [NE; NE]	20	19 (95,0)	14,9 [10,5; 22,6]	<b>0,23</b> [0,12; 0,45] <0,0001
PR	49	36 (73,5)	23,2 [17,7; 27,9]	26	20 (76,9)	15,7 [8,8; 22,1]	0,63 [0,37; 1,11] 0,1089
<i>Baseline-CA-125-Wert (Interaktionstest: p=0,0112)</i>							
≤ULN	228	94 (41,2)	NE [NE; NE]	118	90 (76,3)	19,7 [17,1; 21,0]	<b>0,33</b> [0,24; 0,44] <0,0001
>ULN	27	24 (88,9)	19,1 [12,4; 24,1]	14	12 (85,7)	10,5 [7,3; 25,2]	0,84 [0,43; 1,74] 0,6298
<b>TSST</b>							
<i>Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung (Interaktionstest: p=0,0010)</i>							
NED [PDS]	92	9 (9,8)	NE [NE; NE]	48	23 (47,9)	39,1 [28,6; NE]	<b>0,15</b> [0,07; 0,32] <0,0001
NED/CR [IDS]	74	31 (41,9)	45,3 [33,8; NE]	38	21 (55,3)	35,3 [24,9; 51,0]	0,67 [0,39; 1,19] 0,1672

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>
NED/CR [Chemo]	40	12 (30,0)	NE [NE; NE]	20	14 (70,0)	29,8 [24,6; 41,4]	<b>0,35</b> <b>[0,16; 0,77]</b> <b>0,0089</b>
PR	49	29 (59,2)	31,5 [25,6; 39,2]	26	15 (57,7)	29,9 [21,4; NE]	0,96 [0,52; 1,85] 0,9077
<b>Baseline-CA-125-Wert (Interaktionstest: p=0,0204)</b>							
≤ULN	228	59 (25,9)	NE [NE; NE]	118	62 (52,5)	35,5 [29,9; 45,2]	<b>0,40</b> <b>[0,28; 0,58]</b> <b>&lt;0,0001</b>
>ULN	27	22 (81,5)	27,7 [17,1; 33,8]	14	11 (78,6)	24,1 [11,8; 45,8]	1,03 [0,51; 2,20] 0,9410
Datenstand: 22.03.2020 Analyse-Set: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status). A: Kaplan-Meier-Methode. b: Analyse mittels unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, sowie unter Anwendung der Efron-Methode. Quelle: [1] NED [PDS]: Keine nachweisbare Erkrankung nach makroskopischer Kompletresektion durch PDS NED/CR [IDS]: Keine nachweisbare Erkrankung/vollständiges Ansprechen nach makroskopischer Kompletresektion durch IDS NED/CR [Chemo]: Keine nachweisbare Erkrankung/vollständiges Ansprechen nach unvollständiger Resektion (nach entweder PDS oder IDS) oder keine Operation) PR: Partielles Ansprechen CA-125: Cancer-Antigen 125, CR: Vollständiges Ansprechen, FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, IDS: Intervalloperation, ITT: Intention to Treat, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis, NE: Nicht erreicht, NED: Kein nachweisbarer Tumor, PDS: Primäroperation, PR: Partielles Ansprechen, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie, ULN: Oberer Normwertbereich, vs.: Versus							

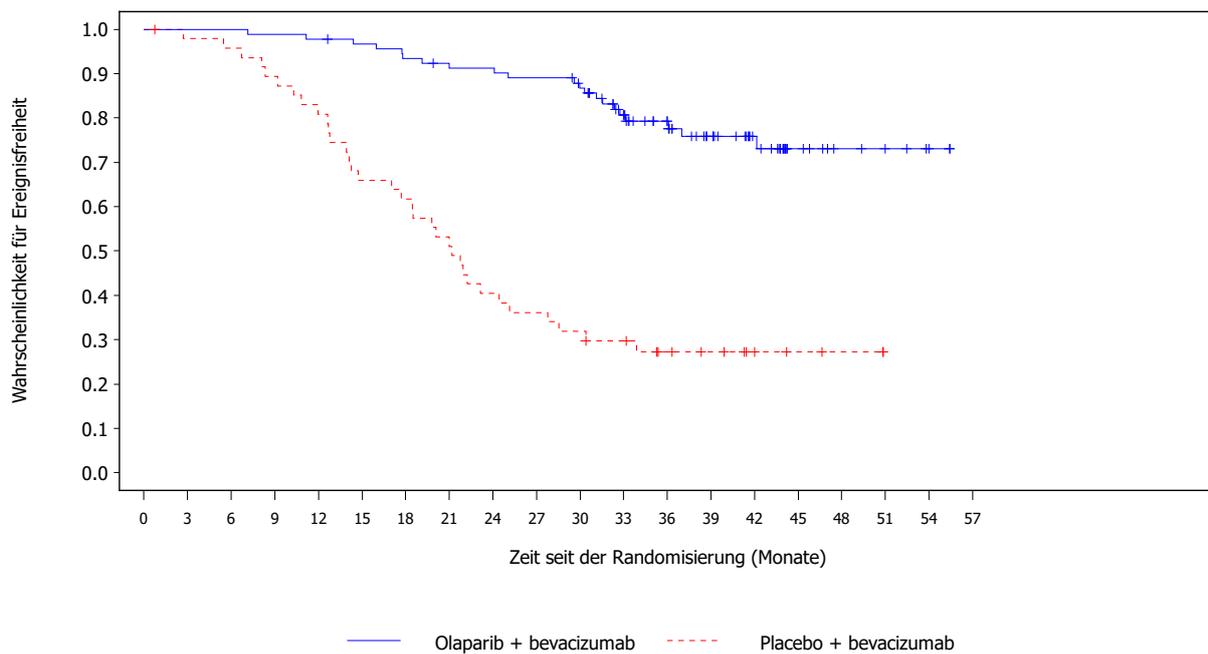
### Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)

Für die Subgruppenanalyse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Krebstherapie oder Tod ergab sich eine Effektmodifikation hinsichtlich der Subgruppenmerkmale Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und Baseline-CA-125-Wert.

Bei dem Subgruppenmerkmal Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung zeigte sich für Patientinnen mit Ausprägung NED [PDS], NED/CR [IDS] und NED/CR [Chemo] ein

statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib+Bevacizumab. Für Patientinnen mit der Ausprägung PR zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Bei dem Subgruppenmerkmal Baseline-CA-125-Wert zeigte sich für Patientinnen mit Ausprägung  $\leq$ ULN ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib+Bevacizumab. Beim Baseline-CA-125-Wert zeigte sich für Patientinnen mit Ausprägung  $>$ ULN kein statistisch signifikanter Unterschied.



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

92	92	92	91	90	88	85	82	82	80	76	61	51	38	27	11	6	4	1	0	Olaparib + bevacizumab
48	46	45	42	38	31	29	24	19	17	15	13	9	7	4	2	1	0	0	0	Placebo + bevacizumab

Abbildung 107: Kaplan-Meier-Kurve für TFST der Subgruppe der Patientinnen mit makroskopischer Komplettresektion nach der Primäroperation (NED [PDS]) (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

FAS: Full-Analysis-Set; NED [PDS]: Keine nachweisbare Erkrankung nach makroskopischer Komplettresektion durch PDS; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie

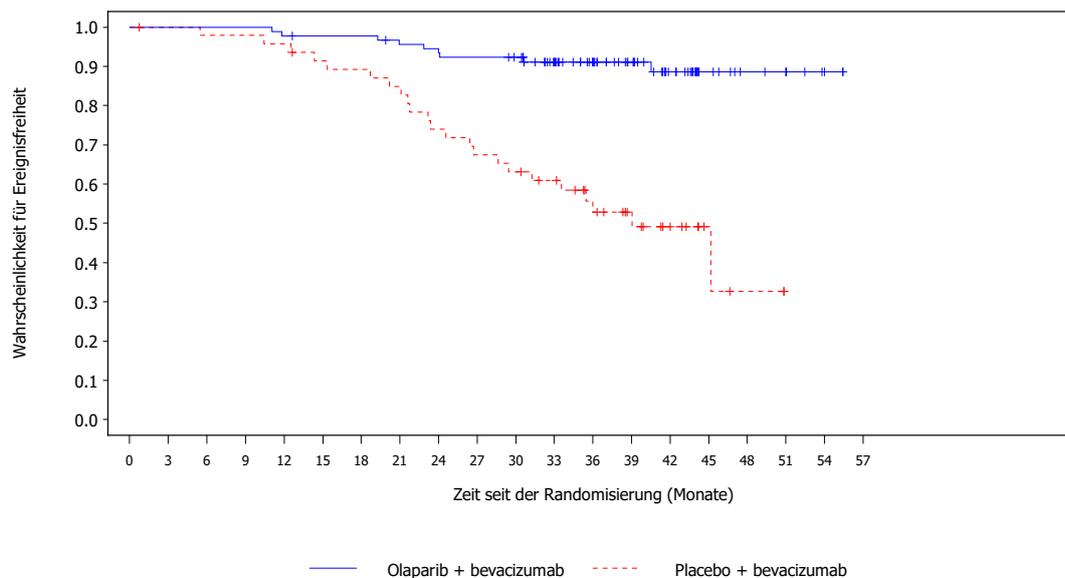
Weitere zugehörige Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm befinden sich in Anhang 4-G.

### Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)

Für die Subgruppenanalyse zum Endpunkt Zeit bis zur zweiten nachfolgenden Krebstherapie oder Tod ergab sich eine Effektmodifikation hinsichtlich der Subgruppenmerkmale Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und Baseline-CA-125-Wert.

Bei dem Subgruppenmerkmal Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung zeigte sich für Patientinnen mit Ausprägung NED [PDS] und NED/CR [Chemo] ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib+Bevacizumab. Für Patientinnen mit der Ausprägung NED/CR [IDS] und PR zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Bei dem Subgruppenmerkmal Baseline-CA-125-Wert zeigte sich für Patientinnen mit Ausprägung  $\leq$ ULN ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib+Bevacizumab. Beim Baseline-CA-125-Wert zeigte sich für Patientinnen mit Ausprägung  $>$ ULN kein statistisch signifikanter Unterschied.



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

92	92	92	92	90	89	89	86	84	83	81	67	55	42	29	12	7	5	1	0	0	Olaparib + bevacizumab
48	47	46	46	45	42	41	39	34	31	29	26	20	14	9	3	1	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

Abbildung 108: Kaplan-Meier-Kurve für TSST der Subgruppe der Patientinnen mit makroskopischer Komplettresektion nach der Primäroperation (NED [PDS]) (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [1]

FAS: Full-Analysis-Set; NED [PDS]: Keine nachweisbare Erkrankung nach makroskopischer Komplettresektion durch PDS; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie

Weitere zugehörige Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm befinden sich in Anhang 4-G.

## 4.3.1.3.2.4 Patientenberichtete Morbidität

Tabelle 4-51: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>EORTC QLQ-C30: Schmerzen</b>							
<i>Somatischer/Keimbahn BRCA-Status (Interaktionstest: p=0,0062)</i>							
sBRCAm	22	14 (63,6)	7,9 [2,9; 19,4]	7	3 (42,9)	NE [NE; NE]	1,63 [0,53; 7,09] 0,4207
gBRCAm	66	48 (72,7)	4,9 [3,0; 11,1]	31	21 (67,7)	11,5 [5,8; 22,2]	1,26 [0,76; 2,15] 0,3716
Nicht BRCAm	41	28 (68,3)	5,9 [4,9; 14,8]	22	20 (90,9)	2,8 [2,8; 2,9]	<b>0,39</b> <b>[0,22; 0,70]</b> <b>0,0021</b>
<b>EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit</b>							
<i>Makroskopische Resterkrankung nach Operation (Interaktionstest: p=0,0490)</i>							
Tumorrest	166	97 (58,4)	11,3 [8,4; 17,3]	80	58 (72,5)	5,7 [3,0; 8,5]	<b>0,62</b> <b>[0,45; 0,86]</b> <b>0,0045</b>
Kein Tumorrest	79	58 (73,4)	11,1 [5,7; 14,0]	44	29 (65,9)	11,1 [3,5; 17,0]	1,07 [0,69; 1,69] 0,7705
<b>EORTC QLQ-C30: Appetitverlust</b>							
<i>Zeitpunkt der Operation (Interaktionstest: p=0,0172)</i>							
PDS	146	70 (47,9)	24,2 [15,2; 49,3]	79	37 (46,8)	25,6 [17,4; 35,0]	1,02 [0,69; 1,53] 0,9306
IDS	99	68 (68,7)	8,3 [5,7; 11,5]	45	21 (46,7)	21,7 [14,6; NE]	<b>2,17</b> <b>[1,36; 3,63]</b> <b>0,0010</b>

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten</b>							
<i>Zeitpunkt der Operation (Interaktionstest: p=0,0264)</i>							
PDS	146	40 (27,4)	NE [NE; NE]	79	32 (40,5)	NE [NE; NE]	<b>0,54</b> [0,34; 0,86] <b>0,0107</b>
IDS	99	34 (34,3)	NE [NE; NE]	45	12 (26,7)	NE [NE; NE]	1,31 [0,70; 2,64] 0,4063
<b>EORTC QLQ-OV28: Einstellung bezüglich Krankheit/Behandlung</b>							
<i>Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung (Interaktionstest: p=0,0059)</i>							
NED [PDS]	92	35 (38,0)	NE [NE; NE]	48	25 (52,1)	11,3 [5,6; NE]	0,60 [0,36; 1,01] 0,0525
NED/CR [IDS]	74	47 (63,5)	5,7 [3,0; 8,7]	38	15 (39,5)	NE [NE; NE]	<b>2,34</b> [1,34; 4,33] <b>0,0023</b>
NED/CR [Chemo]	40	22 (55,0)	8,3 [3,1; NE]	20	12 (60,0)	12,6 [5,7; NE]	1,18 [0,59; 2,46] 0,6456
PR	49	30 (61,2)	12,1 [6,2; 22,1]	26	13 (50,0)	17,0 [3,0; NE]	1,03 [0,55; 2,04] 0,9310
<i>Zeitpunkt der Operation (Interaktionstest: p=0,0268)</i>							
PDS	146	69 (47,3)	24,1 [11,6; NE]	79	41 (51,9)	12,5 [8,2; NE]	0,84 [0,57; 1,24] 0,3763
IDS	99	58 (58,6)	8,1 [5,6; 12,2]	45	20 (44,4)	23,5 [8,5; NE]	<b>1,71</b> [1,05; 2,91] <b>0,0320</b>

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>EORTC QLQ-OV28: Nebenwirkungen der Chemotherapie</b>							
<i>FIGO-Stadium (Interaktionstest: p=0,0358)</i>							
III	182	103 (56,6)	16,5 [11,2; 24,1]	90	54 (60,0)	12,3 [8,3; 19,4]	0,87 [0,63; 1,21] 0,3975
IV	73	32 (43,8)	25,0 [8,6; NE]	42	28 (66,7)	8,3 [3,0; 18,1]	<b>0,45</b> <b>[0,27; 0,76]</b> <b>0,0027</b>
Datenstand: 22.03.2020 Analyse-Set: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status). a: Kaplan-Meier-Methode. b: Analyse mittels unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, sowie unter Anwendung der Efron-Methode. Quelle: [1] NED [PDS]: Keine nachweisbare Erkrankung nach makroskopischer Komplettresektion durch PDS NED/CR [IDS]: Keine nachweisbare Erkrankung/vollständiges Ansprechen nach makroskopischer Komplettresektion durch IDS NED/CR [Chemo]: Keine nachweisbare Erkrankung/vollständiges Ansprechen nach unvollständiger Resektion (nach entweder PDS oder IDS) oder keine Operation) PR: Partielles Ansprechen BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, BRCAm: BRCA-Mutation, CR: Vollständiges Ansprechen, EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, FIGO: Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtshilfe, gBRCA: Keimbahn-BRCA, gBRCAm: In der Keimbahn vorliegende BRCA-Mutation – Status mutiert, HR: Hazard Ratio, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, IDS: Intervalloperation, ITT: Intention to Treat, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis, NE: Nicht erreicht, NED: Kein nachweisbarer Tumor, PDS: Primäroperation, PR: Partielles Ansprechen, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire and Ovarian Cancer Module, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, sBRCA: BRCA somatisch, sBRCAm: Somatische BRCA-Mutation – Status mutiert, tBRCA: Tumor-BRCA, vs.: Versus							

Für die Subgruppenanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Somatischer/Keimbahn BRCA-Status.

Bei dem Subgruppenmerkmal Somatischer/Keimbahn BRCA-Status zeigte sich sowohl für Patientinnen mit sBRCAm sowie gBRCAm kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bei Patientinnen ohne BRCAm zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab.

Für die Subgruppenanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Makroskopische Resterkrankung nach Operation.

Bei dem Subgruppenmerkmal Makroskopische Resterkrankung nach Operation zeigte sich für Patientinnen mit Tumorrest ein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab. Bei Patientinnen ohne Tumorrest zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.

Für die Subgruppenanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Zeitpunkt der Operation.

Bei dem Subgruppenmerkmal Zeitpunkt der Operation zeigte sich für Patientinnen mit PDS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patientinnen mit IDS lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab vor.

Für die Subgruppenanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Zeitpunkt der Operation.

Bei dem Subgruppenmerkmal Zeitpunkt der Operation zeigte sich für Patientinnen mit IDS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patientinnen mit PDS lag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab vor.

Für die Subgruppenanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomskala Einstellung bezüglich Krankheit/Behandlung des EORTC QLQ-OV28 ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und Zeitpunkt der Operation.

Bei dem Subgruppenmerkmal Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung zeigte sich für Patientinnen mit Ausprägung NED/CR [IDS] ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab. Für Patientinnen mit der Ausprägung NED [PDS], NED/CR [Chemo] und Ausprägung PR zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Bei dem Subgruppenmerkmal Zeitpunkt der Operation zeigte sich für Patientinnen mit PDS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patientinnen mit IDS lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab vor.

Für die Subgruppenanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomskala Nebenwirkungen der Chemotherapie des EORTC QLQ-OV28 ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals FIGO-Stadium.

Bei dem Subgruppenmerkmal FIGO-Stadium zeigte sich für Patientinnen in Stadium III kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patientinnen, die sich in FIGO-Stadium IV befanden lag ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab vor.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-52: Subgruppenergebnisse für die mittlere Veränderung der patientenberichteten Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab
	N <sup>a</sup>	Ausgangs- wert MW (STD)	Adj. Verän- derung MW (SE)	N <sup>a</sup>	Ausgangs- wert MW (STD)	Adj. Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup> SMD [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>EORTC QLQ-C30: Schmerzen</b>							
<i>Somatischer/Keimbahn BRCA-Status (Interaktionstest: p=0,0130)</i>							
sBRCAm	18	24,07 (22,30)	-2,55 (3,51)	6	11,11 (17,21)	1,80 (6,66)	-4,35 [-20,18; 11,48] 0,5749
gBRCAm	57	24,56 (23,17)	9,32 (2,33)	28	25,60 (26,64)	-0,29 (3,52)	<b>9,60</b> <b>[1,21; 18,00]</b> <b>0,0255</b> 0,53 [0,07; 0,99] 0,0235
Nicht BRCAm	37	21,17 (21,75)	3,17 (2,13)	22	18,18 (20,52)	7,24 (3,05)	-4,08 [-11,54; 3,39] 0,2791

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab
	N <sup>a</sup>	Ausgangs- wert MW (STD)	Adj. Verän- derung MW (SE)	N <sup>a</sup>	Ausgangs- wert MW (STD)	Adj. Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup> SMD [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit</b>							
<i>Somatischer/Keimbahn BRCA-Status (Interaktionstest: p=0,0431)</i>							
sBRCAm	18	25,93 (33,44)	5,28 (4,24)	6	11,11 (17,21)	18,59 (7,58)	-13,31 [-31,79; 5,16] 0,1467
gBRCAm	55	30,91 (29,99)	10,67 (2,87)	28	22,62 (20,39)	4,56 (4,36)	6,10 [-4,33; 16,53] 0,2476
Nicht BRCAm	36	25,00 (26,87)	0,60 (3,34)	22	21,21 (24,22)	3,99 (4,50)	-3,39 [-14,67; 7,89] 0,5483
<b>EORTC QLQ-C30: Appetitverlust</b>							
<i>FIGO-Stadium (Interaktionstest: p=0,0416)</i>							
III	156	9,40 (18,85)	4,70 (1,19)	83	8,43 (18,66)	-0,26 (1,70)	<b>4,95</b> <b>[0,86; 9,05]</b> <b>0,0179</b> 0,33 [0,06; 0,60] 0,0168
IV	63	4,76 (11,76)	2,86 (1,45)	37	9,91 (15,45)	3,68 (2,13)	-0,82 [-5,94; 4,31] 0,7519
<b>EORTC QLQ-C30: Diarrhö</b>							
<i>Myriad tBRCA-Status (Interaktionstest: p=0,0281)</i>							
tBRCAm	135	9,63 (20,31)	-0,82 (1,10)	68	13,73 (27,16)	2,06 (1,65)	-2,88 [-6,80; 1,04] 0,1484
nicht tBRCAm	82	8,94 (16,60)	3,84 (1,63)	51	12,42 (22,07)	0,29 (2,24)	3,55 [-1,96; 9,06] 0,2034

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab
	N <sup>a</sup>	Ausgangs- wert MW (STD)	Adj. Verän- derung MW (SE)	N <sup>a</sup>	Ausgangs- wert MW (STD)	Adj. Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup> SMD [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten</b>							
<i>Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung (Interaktionstest: p=0,0240)</i>							
NED [PDS]	81	17,70 (28,43)	-3,35 (1,82)	43	24,81 (34,19)	-1,19 (2,62)	-2,16 [-8,50; 4,18] 0,5009
NED/CR [IDS]	60	17,78 (30,97)	-1,39 (2,37)	32	15,63 (29,31)	-10,72 (3,46)	<b>9,33</b> <b>[1,02; 17,65]</b> <b>0,0283</b> 0,49 [0,06; 0,93] 0,0263
NED/CR [Chemo]	36	19,44 (32,24)	1,01 (2,78)	20	18,33 (27,52)	-0,11 (3,82)	1,12 [-8,38; 10,62] 0,8133
PR	41	NC NC	NC NC	22	NC NC	NC NC	NC [NC; NC] NC
<i>Alter bei Randomisierung (Interaktionstest: p=0,0430)</i>							
<65 Jahre	160	23,13 (31,94)	-1,89 (1,49)	88	22,35 (32,25)	-4,43 (2,12)	2,54 [-2,56; 7,64] 0,3280
≥65 Jahre	58	5,75 (18,88)	-2,20 (1,71)	29	8,05 (17,03)	5,02 (2,50)	<b>-7,22</b> <b>[-13,27; -1,16]</b> <b>0,0203</b> -0,54 [-0,996; -0,09] 0,0189

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab
	N <sup>a</sup>	Ausgangs- wert MW (STD)	Adj. Verän- derung MW (SE)	N <sup>a</sup>	Ausgangs- wert MW (STD)	Adj. Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup> SMD [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<i>Zeitpunkt der Operation (Interaktionstest: p=0,0013)</i>							
PDS	130	18,72 (29,93)	-4,06 (1,50)	70	21,90 (31,54)	0,22 (2,10)	-4,28 [-9,37; 0,82] 0,0991
IDS	81	18,52 (29,81)	0,56 (2,05)	39	12,82 (27,16)	-9,23 (3,21)	<b>9,79</b> <b>[2,26; 17,32]</b> <b>0,0112</b> 0,51 [0,13; 0,90] 0,0095
<b>EORTC QLQ-OV28: Einstellung bezüglich Krankheit/Behandlung</b>							
<i>Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung (Interaktionstest: p=0,0489)</i>							
NED [PDS]	81	59,60 (26,10)	-16,58 (1,80)	42	59,26 (26,31)	-12,70 (2,62)	-3,88 [-10,16; 2,40] 0,2236
NED/CR [IDS]	60	51,76 (29,80)	-8,45 (2,51)	34	52,78 (29,66)	-14,46 (3,51)	6,01 [-2,56; 14,59] 0,1668
NED/CR [Chemo]	36	58,02 (28,50)	-9,22 (3,18)	20	50,00 (24,84)	-13,63 (4,69)	4,41 [-7,07; 15,89] 0,4434
PR	40	55,28 (24,84)	-14,10 (3,09)	22	63,64 (24,83)	-6,25 (4,72)	-7,84 [-19,27; 3,58] 0,1735

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab
	N <sup>a</sup>	Ausgangs- wert MW (STD)	Adj. Verän- derung MW (SE)	N <sup>a</sup>	Ausgangs- wert MW (STD)	Adj. Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup> SMD [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
Datenstand: 22.03.2020 Analyse-Set: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status). a: Anzahl an Patientinnen mit einer Baseline- und mindestens einer post-Baseline-Messung. b: Die Analyse der stetigen Endpunkte erfolgte durch ein MMRM mit unstrukturierter Kovarianz-Struktur. c: Im Falle einer statistisch signifikanten MWD wird zusätzlich die SMD (Hedges' g) angegeben. Quelle: [1] NED [PDS]: Keine nachweisbare Erkrankung nach makroskopischer Komplettresektion durch PDS NED/CR [IDS]: Keine nachweisbare Erkrankung/vollständiges Ansprechen nach makroskopischer Komplettresektion durch IDS NED/CR [Chemo]: Keine nachweisbare Erkrankung/vollständiges Ansprechen nach unvollständiger Resektion (nach entweder PDS oder IDS) oder keine Operation) PR: Partielles Ansprechen BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, BRCAm: BRCA-Mutation; CR: Vollständiges Ansprechen, EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, FIGO: Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtshilfe, gBRCA: Keimbahn-BRCA, gBRCAm: In der Keimbahn vorliegende BRCA-Mutation – Status mutiert, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, IDS: Intervalloperation, ITT: Intention to Treat, KI: Konfidenzintervall, MMRM: Mixed Model for Repeated Measures, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, NC: Nicht berechenbar, NED: Kein nachweisbarer Tumor, PDS: Primäroperation, PR: Partielles Ansprechen, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire and Ovarian Cancer Module, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, sBRCA: BRCA somatisch, sBRCAm: Somatische BRCA-Mutation – Status mutiert, SE: Standardfehler, SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz, STD: Standardabweichung, tBRCA: Tumor-BRCA, tBRCAm: Im Tumor vorliegende BRCA-Mutation – Status mutiert, vs.: Versus							

Für die Subgruppenanalyse zur mittleren Veränderung der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Somatischer/Keimbahn BRCA-Status.

Bei dem Subgruppenmerkmal Somatischer/Keimbahn BRCA-Status ergab sich lediglich für Patientinnen mit der Ausprägung gBRCAm ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab. Dieser Unterschied war aber nicht klinisch relevant. Für die anderen Ausprägungen des Subgruppenmerkmals lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Für die Subgruppenanalyse zur mittleren Veränderung der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Somatischer/Keimbahn BRCA-Status.

Bei dem Subgruppenmerkmal Somatischer/Keimbahn BRCA-Status zeigte sich für keine der Ausprägungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Subgruppenanalyse zur mittleren Veränderung der Symptomskala Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals FIGO-Stadium.

Bei dem Subgruppenmerkmal FIGO-Stadium zeigte sich für Patientinnen in Stadium III ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab. Dieser Unterschied war aber nicht klinisch relevant. Für Patientinnen mit FIGO-Stadium IV lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Für die Subgruppenanalyse zur mittleren Veränderung der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Myriad tBRCA-Status.

Bei dem Subgruppenmerkmal Myriad tBRCA-Status zeigte sich für keine der Ausprägungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Subgruppenanalyse zur mittleren Veränderung der Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich der Subgruppenmerkmale Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung, Alter bei Randomisierung sowie Zeitpunkt der Operation.

Bei dem Subgruppenmerkmal Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung zeigte sich für Patientinnen mit Ausprägung NED/CR [IDS] ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab. Dieser Unterschied ist aber nicht klinisch relevant. Für Patientinnen mit anderen Ausprägungen lagen keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Beim Subgruppenmerkmal Alter bei Randomisierung zeigte sich für Patientinnen unter 65 Jahren kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Randomisierung 65 Jahre oder älter waren, lag ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab vor. Dieser Unterschied war jedoch nicht klinisch relevant.

Bei dem Subgruppenmerkmal Zeitpunkt der Operation zeigte sich für Patientinnen mit PDS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patientinnen mit IDS lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab vor. Dieser Unterschied war jedoch nicht klinisch relevant.

Für die Subgruppenanalyse zur mittleren Veränderung der Symptomskala Einstellung bezüglich Krankheit/Behandlung des EORTC QLQ-OV28 ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung.

Bei dem Subgruppenmerkmal Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung zeigte sich für keine der Ausprägungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

**4.3.1.3.2.5 Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Tabelle 4-53: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus</b>							
<i>Alter bei Randomisierung (Interaktionstest: p=0,0411)</i>							
<65 Jahre	185	109 (58,9)	15,2 [11,0; 19,7]	98	56 (57,1)	16,2 [9,3; 20,8]	0,97 [0,70; 1,34] 0,8427
≥65 Jahre	70	37 (52,9)	22,1 [11,3; NE]	34	25 (73,5)	9,9 [5,5; 15,4]	<b>0,51</b> <b>[0,31; 0,86]</b> <b>0,0126</b>
<i>Baseline-CA-125-Wert (Interaktionstest: p=0,0253)</i>							
≤ULN	228	125 (54,8)	19,0 [13,8; 22,8]	118	73 (61,9)	13,9 [8,3; 17,2]	<b>0,74</b> <b>[0,56; 0,99]</b> <b>0,0440</b>
>ULN	27	21 (77,8)	5,9 [2,9; 11,2]	14	8 (57,1)	11,3 [5,5; NE]	1,90 [0,88; 4,58] 0,1065
<b>EORTC QLQ-C30: Physische Funktion</b>							
<i>Makroskopische Resterkrankung nach Operation (Interaktionstest: p=0,0478)</i>							
Tumorrest	166	77 (46,4)	26,3 [14,2; 52,5]	80	48 (60,0)	13,8 [8,5; 21,2]	<b>0,67</b> <b>[0,47; 0,97]</b> <b>0,0360</b>
Kein Tumorrest	79	43 (54,4)	14,1 [8,5; NE]	44	21 (47,7)	24,9 [13,9; NE]	1,27 [0,76; 2,19] 0,3597
<b>EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion</b>							
<i>Zeitpunkt der Operation (Interaktionstest: p=0,0490)</i>							
PDS	146	92 (63,0)	11,1 [8,2; 14,0]	79	50 (63,3)	8,2 [3,5; 16,4]	0,86 [0,61; 1,22] 0,4003

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>
IDS	99	68 (68,7)	5,7 [3,1; 11,1]	45	26 (57,8)	9,6 [8,3; NE]	1,52 [0,98; 2,42] 0,0636
<b>EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion</b>							
<i>ECOG-PS zu Baseline (Interaktionstest: p=0,0088)</i>							
0: Normale Aktivität	190	105 (55,3)	16,0 [11,2; 23,1]	100	67 (67,0)	11,2 [8,3; 14,6]	<b>0,72</b> <b>[0,53; 0,99]</b> <b>0,0421</b>
1: Einge- schränkte Aktivität	61	41 (67,2)	5,7 [3,0; 11,9]	31	14 (45,2)	19,4 [6,1; NE]	1,74 [0,97; 3,31] 0,0628
Datenstand: 22.03.2020 Analyse-Set: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status). a: Kaplan-Meier-Methode. b: Analyse mittels unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, sowie unter Anwendung der Efron-Methode. Quelle: [1] CA-125: Cancer-Antigen 125, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, ITT: Intention to Treat, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis, NE: Nicht erreicht, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, ULN: Oberer Normwertbereich, vs.: Versus							

Für die Subgruppenanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung für den Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich der Subgruppenmerkmale Alter (in Jahren) und Baseline-CA-125-Wert.

Beim Subgruppenmerkmal Alter bei Randomisierung zeigte sich für Patientinnen unter 65 Jahren kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Randomisierung 65 Jahre oder älter waren lag ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab vor.

Bei dem Subgruppenmerkmal Baseline-CA-125-Wert zeigte sich für Patientinnen mit Ausprägung  $\leq$ ULN ein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab. Beim Baseline-CA-125-Wert zeigte sich für Patientinnen mit Ausprägung  $>$ ULN kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für die Subgruppenanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung für die Funktionsskala Physische Funktion des EORTC QLQ-C30 ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Makroskopische Resterkrankung nach Operation.

Bei dem Subgruppenmerkmal Makroskopische Resterkrankung nach Operation zeigte sich für Patientinnen mit Tumorrest ein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab. Bei Patientinnen ohne Tumorrest zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.

Für die Subgruppenanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Zeitpunkt der Operation.

Bei dem Subgruppenmerkmal Zeitpunkt der Operation zeigte sich weder für Patientinnen mit PDS noch mit IDS ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Subgruppenanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals ECOG-PS.

Bei dem Subgruppenmerkmal ECOG-PS zu Baseline zeigte sich für Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab. Bei Patientinnen mit einem ECOG-PS von 1 lag kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-54: Subgruppenergebnisse für die mittlere Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab
	N <sup>a</sup>	Ausgangs- wert MW (STD)	Adj. Verän- derung MW (SE)	N <sup>a</sup>	Ausgangs- wert MW (STD)	Adj. Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup> SMD [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus</b>							
<i>Zeitpunkt der Operation (Interaktionstest: p=0,0265)</i>							
PDS	130	69,68 (17,21)	1,66 (0,96)	70	67,86 (15,69)	-0,36 (1,36)	2,02 [-1,25; 5,30] 0,2246
IDS	82	69,72 (16,90)	-1,17 (1,33)	40	71,04 (16,67)	1,50 (2,08)	-2,68 [-7,57; 2,22] 0,2806
<b>EORTC QLQ-C30: Physische Funktion</b>							
<i>Zeitpunkt der Operation (Interaktionstest: p=0,0328)</i>							
PDS	129	77,55 (18,12)	2,80 (1,11)	71	76,20 (18,01)	2,03 (1,55)	0,77 [-2,99; 4,53] 0,6870
IDS	83	82,13 (14,85)	0,56 (1,30)	41	78,05 (20,01)	4,24 (1,95)	-3,68 [-8,32; 0,96] 0,1186
<b>EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion</b>							
<i>Zeitpunkt der Operation (Interaktionstest: p=0,0094)</i>							
PDS	129	70,54 (28,38)	4,34 (1,46)	71	70,66 (27,53)	0,48 (2,05)	3,87 [-1,10; 8,83] 0,1263
IDS	83	74,70 (24,33)	0,42 (1,77)	41	75,20 (29,14)	5,38 (2,71)	-4,96 [-11,37; 1,45] 0,1283
<b>EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion</b>							
<i>ECOG-PS zu Baseline (Interaktionstest: p=0,0452)</i>							
0: Normale Aktivität	163	82,62 (19,10)	-1,65 (1,10)	90	82,78 (19,10)	-3,53 (1,54)	1,88 [-1,84; 5,60] 0,3201

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungseffekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab
	N <sup>a</sup>	Ausgangs- wert MW (STD)	Adj. Verän- derung MW (SE)	N <sup>a</sup>	Ausgangs- wert MW (STD)	Adj. Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup> SMD [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
I: Einge- schränkte Aktivität	54	78,09 (24,19)	-1,93 (1,72)	28	79,17 (19,04)	1,59 (2,79)	-3,52 [-10,05; 3,02] 0,2867
<b>EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion</b>							
<i>FIGO-Stadium (Interaktionstest: p=0,0265)</i>							
III	157	74,10 (28,14)	3,35 (1,24)	81	73,46 (26,72)	8,97 (1,82)	-5,62 [-9,96; -1,28] <b>0,0114</b> -0,35 [-0,62; -0,08] 0,0103
IV	63	71,96 (28,37)	9,26 (1,86)	37	73,87 (21,35)	3,96 (2,80)	5,30 [-1,39; 11,99] 0,1189
Datenschnitt: 22.03.2020							
Analyse-Set: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status).							
a: Anzahl an Patientinnen mit einer Baseline- und mindestens einer post-Baseline-Messung.							
b: Die Analyse der stetigen Endpunkte erfolgte durch ein MMRM mit unstrukturierter Kovarianz-Struktur.							
c: Im Falle einer statistisch signifikanten MWD wird zusätzlich die SMD (Hedges' g) angegeben.							
Quelle: [1]							
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, FIGO: Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, ITT: Intention to Treat, KI: Konfidenzintervall, MMRM: Mixed Model for Repeated Measures, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, SE: Standardfehler, SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz, STD: Standardabweichung, vs.: Versus							

Für die Subgruppenanalyse zur mittleren Veränderung des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Zeitpunkt der Operation.

Bei dem Subgruppenmerkmal Zeitpunkt der Operation zeigte sich ebenfalls für keine der Ausprägungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Subgruppenanalyse zur mittleren Veränderung der Funktionsskala Physische Funktion des EORTC QLQ-C30 ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich der Subgruppenmerkmale Zeitpunkt der Operation.

Bei dem Subgruppenmerkmal Zeitpunkt der Operation zeigte sich für keine der Ausprägungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Subgruppenanalyse zur mittleren Veränderung der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich der Subgruppenmerkmale Zeitpunkt der Operation.

Bei dem Subgruppenmerkmal Zeitpunkt der Operation zeigte sich für keine der Ausprägungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Subgruppenanalyse zur mittleren Veränderung der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich der Subgruppenmerkmale ECOG-PS zu Baseline.

Bei dem Subgruppenmerkmal ECOG-PS zu Baseline zeigte sich für keine der Ausprägungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Subgruppenanalyse zur mittleren Veränderung der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich der Subgruppenmerkmale FIGO-Stadium.

Bei dem Subgruppenmerkmal FIGO-Stadium zeigte sich für Patientinnen in Stadium III ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab. Dieser Effekt war aber nicht klinisch relevant. Für Patientinnen, die sich in FIGO-Stadium IV befanden lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

**4.3.1.3.2.6 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse**

Tabelle 4-55: Subgruppenergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Gesamtrate UE</b>							
<i>Alter (Interaktionstest: p=0,0380)</i>							
<65 Jahre	185	185 (100)	0,2 [0,1; 0,3]	98	94 (95,9)	0,6 [0,2; 0,7]	<b>1,60</b> [1,25; 2,07] <b>0,0002</b>
≥65 Jahre	70	70 (100)	0,3 [0,2; 0,4]	33	33 (100)	0,3 [0,1; 0,5]	0,95 [0,63; 1,46] 0,8099
<b>Gesamtrate nicht schwere UE mit CTCAE-Grad 1 oder 2</b>							
<i>FIGO-Stadium (Interaktionstest: p=0,0195)</i>							
III	182	72 (39,6)	NE [NE; NE]	89	47 (52,8)	7,0 [1,4; NE]	0,71 [0,50; 1,04] 0,0776
IV	73	36 (49,3)	NE [NE; NE]	42	15 (35,7)	NE [NE; NE]	1,63 [0,91; 3,06] 0,1024
<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,0295)</i>							
0: Normale Aktivität	190	91 (47,9)	NE [NE; NE]	100	46 (46,0)	NE [NE; NE]	1,14 [0,80; 1,63] 0,4739
1: Einge- schränkte Aktivität	61	17 (27,9)	NE [NE; NE]	30	15 (50,0)	NE [NE; NE]	<b>0,47</b> [0,24; 0,96] <b>0,0384</b>
<b>Gesamtrate schwere UE mit CTCAE-Grad ≥3</b>							
<i>FIGO-Stadium (Interaktionstest: p=0,0255)</i>							
III	182	110 (60,4)	8,6 [4,9; 14,8]	89	40 (44,9)	NE [NE; NE]	<b>1,52</b> [1,07; 2,20] <b>0,0202</b>
IV	73	37 (50,7)	8,3 [4,2; NE]	42	25 (59,5)	6,6 [2,1; NE]	0,74 [0,45; 1,24] 0,2514

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>
Datenstand: 22.03.2020 Analyse-Set: Safety-Analysis-Set (Patientinnen mit positivem HRD-Status). a: Kaplan-Meier-Methode. b: Analyse mittels unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, sowie unter Anwendung der Efron-Methode. Quelle: [1] CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group- Performance Status, FIGO: Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde, HR: Hazard Ratio, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis, NE: Nicht erreicht, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, UE: Unerwünschtes Ereignis, vs.: Versus							

Für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Gesamtrate UE ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Alter.

Bei dem Subgruppenmerkmal Alter zeigte sich für Patientinnen über 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab. Für Patientinnen, die 65 Jahre oder älter waren, lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Gesamtrate der nicht schweren UE ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich der Subgruppenmerkmale FIGO-Stadium und ECOG-PS.

Bezüglich des Subgruppenmerkmals FIGO-Stadium zeigte sich in keiner der Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für das Subgruppenmerkmal ECOG-PS lag für Patientinnen mit der Ausprägung (0) Normale Aktivität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Für Patientinnen mit der Ausprägung (1) Eingeschränkte Aktivität zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab.

Für die Subgruppenanalyse zum Endpunkt Gesamtrate der schweren UE ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals FIGO-Stadium.

Für Patientinnen mit FIGO-Stadium III zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab. Für Patientinnen mit FIGO Stadium IV lag hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-56: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Proteinurie</b>							
<i>Zeitpunkt der Operation (Interaktionstest: p=0,0313)</i>							
PDS	146	8 (5,5)	NE [NE; NE]	78	14 (17,9)	NE [NE; NE]	<b>0,28</b> [0,11; 0,65] <b>0,0030</b>
IDS	99	11 (11,1)	NE [NE; NE]	45	4 (8,9)	NE [NE; NE]	1,25 [0,43; 4,53] 0,6931
<b>Lymphopenie</b>							
<i>FIGO-Stadium (Interaktionstest: p=0,0266)</i>							
III	182	46 (25,3)	NE [NE; NE]	89	4 (4,5)	NE [NE; NE]	<b>6,10</b> [2,48; 20,22] <b>&lt;0,0001</b>
IV	73	14 (19,2)	NE [NE; NE]	42	6 (14,3)	NE [NE; NE]	1,27 [0,51; 3,60] 0,6153
<i>Region (Interaktionstest: p=0,0418)</i>							
Europa	245	56 (22,9)	NE [NE; NE]	125	7 (5,6)	NE [NE; NE]	<b>4,29</b> [2,09; 10,34] <b>&lt;0,0001</b>
Japan	10	4 (40,0)	NE [NE; NE]	6	3 (50,0)	NE [NE; NE]	0,67 [0,15; 3,42] 0,6072
<i>Makroskopische Resterkrankung nach Operation (Interaktionstest: p=0,0266)</i>							
Tumorrest	166	42 (25,3)	NE [NE; NE]	80	3 (3,8)	NE [NE; NE]	<b>7,23</b> [2,63; 29,84] <b>&lt;0,0001</b>
Kein Tumorrest	79	16 (20,3)	NE [NE; NE]	43	6 (14,0)	NE [NE; NE]	1,40 [0,58; 3,92] 0,4676

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Übelkeit</b>							
<i>FIGO-Stadium (Interaktionstest: p=0,0370)</i>							
III	182	100 (54,9)	3,7 [0,8; NE]	89	25 (28,1)	NE [NE; NE]	<b>2,54</b> [1,67; 4,03] <b>&lt;0,0001</b>
IV	73	44 (60,3)	2,1 [0,3; NE]	42	5 (11,9)	NE [NE; NE]	<b>6,98</b> [3,04; 20,18] <b>&lt;0,0001</b>
<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,0266)</i>							
0: Normale Aktivität	190	113 (59,5)	2,0 [0,5; 5,4]	100	19 (19,0)	NE [NE; NE]	<b>4,31</b> [2,72; 7,24] <b>&lt;0,0001</b>
1: Einge- schränkte Aktivität	61	30 (49,2)	19,7 [0,8; NE]	30	11 (36,7)	14,1 [10,0; NE]	1,61 [0,83; 3,35] 0,1650
<b>Hypertonie</b>							
<i>Region (Interaktionstest: p=0,0399)</i>							
Europa	245	119 (48,6)	13,8 [8,3; NE]	125	72 (57,6)	5,5 [3,5; 11,1]	0,78 [0,58; 1,04] 0,0938
Japan	10	3 (30,0)	NE [NE; NE]	6	6 (100)	2,1 [0,3; 24,3]	<b>0,19</b> [0,04; 0,70] <b>0,0135</b>
Datenstand: 22.03.2020 Analyse-Set: Safety-Analysis-Set (Patientinnen mit positivem HRD-Status). a: Kaplan-Meier-Methode. b: Analyse mittels unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, sowie unter Anwendung der Efron-Methode. Quelle: [1] ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, FIGO: Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde, HR: Hazard Ratio, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis, NE: Nicht erreicht, PT: Bevorzugter Begriff, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, SOC: Systemorganklasse, vs.: Versus							

Für die Subgruppenanalyse zum PT Proteinurie der Kategorie UE unabhängig vom Schweregrad ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Zeitpunkt der Operation.

Für Patientinnen mit einer PDS zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib+Bevacizumab. Für Patientinnen mit einer IDS lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Für die Subgruppenanalyse zum PT Lymphopenie der Kategorie UE unabhängig vom Schweregrad ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich der Subgruppenmerkmale FIGO-Stadium, Region und Makroskopische Resterkrankung nach Operation.

Bei dem Subgruppenmerkmal FIGO-Stadium zeigte sich für Patientinnen mit FIGO-Stadium III ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab. Für Patientinnen mit FIGO-Stadium IV lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Für Patientinnen aus Europa zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab. Für Patientinnen aus Japan lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Für Patientinnen mit einem makroskopischen Tumorrest nach der Operation zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab. Für Patientinnen ohne makroskopischen Tumorrest nach der Operation lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Für die Subgruppenanalyse zum PT Übelkeit der Kategorie UE unabhängig vom Schweregrad ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich der Subgruppenmerkmale FIGO-Stadium und ECOG-PS.

Bei dem Subgruppenmerkmal FIGO-Stadium zeigte sich sowohl für Patientinnen mit FIGO-Stadium III als auch mit FIGO-Stadium IV ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab.

Bei dem Subgruppenmerkmal ECOG-PS-Status zeigte sich für Patientinnen mit der Ausprägung (0) Normale Aktivität ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patientinnen mit der Ausprägung (1) Eingeschränkte Aktivität lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Für die Subgruppenanalyse zum PT Hypertonie der Kategorie UE unabhängig vom Schweregrad ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Region.

Für Patientinnen aus Europa lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Für Patientinnen aus Japan zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-57: Subgruppenergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>							
<i>Region (Interaktionstest: <math>p=0,0406</math>)</i>							
Europa	245	67 (27,3)	NE [NE; NE]	125	3 (2,4)	NE [NE; NE]	<b>12,82</b> <b>[4,77; 52,42]</b> <b>&lt;0,0001</b>
Japan	10	4 (40,0)	NE [NE; NE]	6	2 (33,3)	NE [NE; NE]	1,25 [0,24; 9,03] 0,7938
Datenstand: 22.03.2020							
Analyse-Set: Safety-Analysis-Set (Patientinnen mit positivem HRD-Status).							
a: Kaplan-Meier-Methode.							
b: Analyse mittels unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, sowie unter Anwendung der Efron-Methode.							
Quelle: [1]							
CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse, HR: Hazard Ratio, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis, NE: Nicht erreicht, PT: Bevorzugter Begriff, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, SOC: Systemorganklasse, vs.: Versus							

Für die Subgruppenanalyse der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems der Kategorie schwere UE ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Region.

Für Patientinnen aus Europa zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab. Für Patientinnen aus Japan lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-58: Subgruppenergebnisse für UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Übelkeit</b>							
<i>FIGO-Stadium (Interaktionstest: p=0,0141)</i>							
III	182	100 (54,9)	4,4 [0,8; NE]	89	28 (31,5)	NE [NE; NE]	<b>2,27</b> [1,51; 3,51] <b>&lt;0,0001</b>
IV	73	44 (60,3)	2,1 [0,3; NE]	42	5 (11,9)	NE [NE; NE]	<b>7,24</b> [3,16; 20,93] <b>&lt;0,0001</b>
<b>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,0279)</b>							
0: Normale Aktivität	190	113 (59,5)	2,0 [0,5; 6,1]	100	21 (21,0)	NE [NE; NE]	<b>3,91</b> [2,51; 6,41] <b>&lt;0,0001</b>
1: Einge- schränkte Aktivität	61	30 (49,2)	NE [NE; NE]	30	12 (40,0)	NE [NE; NE]	1,52 [0,80; 3,10] 0,2049
<b>Hypertonie</b>							
<i>Region (Interaktionstest: p=0,0269)</i>							
Europa	245	124 (50,6)	20,3 [9,7; NE]	125	72 (57,6)	5,6 [3,5; NE]	0,80 [0,60; 1,07] 0,1310
Japan	10	3 (30,0)	NE [NE; NE]	6	6 (100)	2,1 [0,3; 24,3]	<b>0,17</b> [0,04; 0,65] <b>0,0096</b>
<b>Proteinurie</b>							
<i>Zeitpunkt der Operation (Interaktionstest: p=0,0307)</i>							
PDS	146	8 (5,5)	NE [NE; NE]	78	14 (17,9)	NE [NE; NE]	<b>0,27</b> [0,11; 0,63] <b>0,0025</b>
IDS	99	11 (11,1)	NE [NE; NE]	45	4 (8,9)	NE [NE; NE]	1,23 [0,42; 4,45] 0,7167

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>
Datenstand: 22.03.2020 Analyse-Set: Safety-Analysis-Set (Patientinnen mit positivem HRD-Status). a: Kaplan-Meier-Methode. b: Analyse mittels unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, sowie unter Anwendung der Efron-Methode. Quelle: [1] ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, FIGO: Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde, HR: Hazard Ratio, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis, NE: Nicht erreicht, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse, vs.: Versus							

Für die Subgruppenanalyse des UESI Übelkeit ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich der Subgruppenmerkmale FIGO-Stadium und ECOG-PS.

Bei dem Subgruppenmerkmal FIGO-Stadium zeigte sich für Patientinnen mit FIGO-Stadium III und FIGO-Stadium IV ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab.

Bei dem Subgruppenmerkmal ECOG-PS zeigte sich für Patientinnen mit der Ausprägung (0) Normale Aktivität ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab. Für Patientinnen mit der Ausprägung (1) Eingeschränkte Aktivität lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Für die Subgruppenanalyse des UESI Hypertonie ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Region.

Für Patientinnen aus Europa lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Für Patientinnen aus Japan zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib+Bevacizumab.

Für die Subgruppenanalyse des UESI Proteinurie ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Zeitpunkt der Operation.

Für Patientinnen mit einer PDS zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib+Bevacizumab. Für Patientinnen mit einer IDS lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-59: Subgruppenergebnisse für nicht schwere UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Übelkeit</b>							
<i>FIGO-Stadium (Interaktionstest: p=0,0248)</i>							
III	182	98 (53,8)	5,7 [0,9; NE]	89	25 (28,1)	NE [NE; NE]	<b>2,45</b> [1,60; 3,88] <b>&lt;0,0001</b>
IV	73	44 (60,3)	2,1 [0,4; NE]	42	5 (11,9)	NE [NE; NE]	<b>7,22</b> [3,15; 20,88] <b>&lt;0,0001</b>
<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,0379)</i>							
0: Normale Aktivität	190	111 (58,4)	2,2 [0,8; 9,8]	100	19 (19,0)	NE [NE; NE]	<b>4,17</b> [2,63; 7,01] <b>&lt;0,0001</b>
1: Einge- schränkte Aktivität	61	30 (49,2)	NE [NE; NE]	30	11 (36,7)	NE [NE; NE]	1,66 [0,86; 3,47] 0,1356
<b>Hypertonie</b>							
<i>Region (Interaktionstest: p=0,0256)</i>							
Europa	245	95 (38,8)	NE [NE; NE]	125	53 (42,4)	NE [NE; NE]	0,92 [0,66; 1,30] 0,6285
Japan	10	3 (30,0)	NE [NE; NE]	6	6 (100)	3,5 [0,3; 24,3]	<b>0,19</b> [0,04; 0,73] <b>0,0155</b>
<b>Proteinurie</b>							
<i>Zeitpunkt der Operation (Interaktionstest: p=0,0309)</i>							
PDS	146	7 (4,8)	NE [NE; NE]	78	14 (17,9)	NE [NE; NE]	<b>0,24</b> [0,09; 0,57] <b>0,0012</b>
IDS	99	10 (10,1)	NE [NE; NE]	45	4 (8,9)	NE [NE; NE]	1,12 [0,37; 4,07] 0,8501

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Blutungen</b>							
<i>Myriad tBRCA-Status (Interaktionstest: p=0,0446)</i>							
tBRCAm	158	18 (11,4)	NE [NE; NE]	77	10 (13,0)	NE [NE; NE]	0,85 [0,40; 1,91] 0,6774
nicht tBRCAm	97	10 (10,3)	NE [NE; NE]	54	1 (1,9)	NE [NE; NE]	<b>5,66</b> <b>[1,08; 103,92]</b> <b>0,0379</b>
Datenstand: 22.03.2020 Analyse-Set: Safety-Analysis-Set (Patientinnen mit positivem HRD-Status). a: Kaplan-Meier-Methode. b: Analyse mittels unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, sowie unter Anwendung der Efron-Methode. Quelle: [1] BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, FIGO: Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde, HR: Hazard Ratio, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis, NE: Nicht erreicht, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, tBRCA: Tumor-BRCA, tBRCAm: Im Tumor vorliegende BRCA-Mutation – Status mutiert, UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse, vs.: Versus							

Für die Subgruppenanalyse des nicht schweren UESI Übelkeit ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich der Subgruppenmerkmale FIGO-Stadium und ECOG-PS.

Bei dem Subgruppenmerkmal FIGO-Stadium zeigte sich für Patientinnen mit FIGO-Stadium III und FIGO-Stadium IV ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab.

Bei dem Subgruppenmerkmal ECOG-PS zeigte sich für Patientinnen mit der Ausprägung (0) Normale Aktivität ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab. Für Patientinnen mit der Ausprägung (1) Eingeschränkte Aktivität lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Für die Subgruppenanalyse des nicht schweren UESI Hypertonie ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Region.

Für Patientinnen aus Europa lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Für Patientinnen aus Japan zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib+Bevacizumab.

Für die Subgruppenanalyse des nicht schweren UESI Proteinurie ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Zeitpunkt der Operation.

Für Patientinnen mit einer PDS zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib+Bevacizumab. Für Patientinnen mit einer IDS lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Für die Subgruppenanalyse des nicht schweren UESI Blutungen ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Myriad tBRCA-Status.

Für Patientinnen mit tBRCAm lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Für Patientinnen ohne tBRCAm-Ausprägung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-60: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Hypertonie</b>							
<i>Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung (Interaktionstest: p=0,0499)</i>							
NED [PDS]	92	7 (7,6)	NE [NE; NE]	48	2 (4,2)	NE [NE; NE]	1,78 [0,43; 11,94] 0,4499
NED/CR [IDS]	74	3 (4,1)	NE [NE; NE]	38	6 (15,8)	NE [NE; NE]	<b>0,23</b> <b>[0,05; 0,89]</b> <b>0,0331</b>
NED/CR [Chemo]	40	3 (7,5)	NE [NE; NE]	20	5 (25,0)	NE [NE; NE]	0,25 [0,05; 1,03] 0,0553
PR	49	9 (18,4)	NE [NE; NE]	25	3 (12,0)	NE [NE; NE]	1,58 [0,47; 7,12] 0,4769

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+Bevacizumab			Placebo+Bevacizumab			Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>
Datenstand: 22.03.2020 Analyse-Set: Safety-Analysis-Set (Patientinnen mit positivem HRD-Status). a: Kaplan-Meier-Methode. b: Analyse mittels unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, sowie unter Anwendung der Efron-Methode. Quelle: [1] NED [PDS]: Keine nachweisbare Erkrankung nach makroskopischer Komplettresektion durch PDS NED/CR [IDS]: Keine nachweisbare Erkrankung/vollständiges Ansprechen nach makroskopischer Komplettresektion durch IDS NED/CR [Chemo]: Keine nachweisbare Erkrankung/vollständiges Ansprechen nach unvollständiger Resektion (nach entweder PDS oder IDS) oder keine Operation) PR: Partielles Ansprechen CR: Vollständiges Ansprechen ,HR: Hazard Ratio, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, IDS: Intervalloperation, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis, NE: Nicht erreicht, NED: Kein nachweisbarer Tumor, PDS: Primäroperation, PR: Partielles Ansprechen, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse, vs.: Versus							

Für die Subgruppenanalyse des schwerwiegenden UESI Hypertonie ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung.

Bei dem Subgruppenmerkmal Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung zeigte sich für Patientinnen mit Ausprägung NED/CR [IDS] ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab. Für Patientinnen mit anderen Ausprägungen lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm befinden sich in Anhang 4-G.

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

##### **Studie PAOLA-1 (D0817C00003; GINECO-OV125b)**

Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Olaparib vs. Placebo in Patients with Advanced FIGO Stage IIIB – IV High Grade Serous or Endometrioid Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer treated with standard First Line Treatment, Combining Platinum-Taxane Chemotherapy and Bevacizumab Concurrent with Chemotherapy and in Maintenance (PAOLA-1).

Quellen:

- Studienbericht [13]
- Registereinträge [65-71]
- Publikation [64]
- Zusatzanalysen [1]

#### 4.3.2 Weitere Unterlagen

##### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

##### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-62: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-63: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-65: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und*

*stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-66: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-67: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-70: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-71: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

#### 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

##### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Der Nachweis sowie die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens erfolgten auf Grundlage der Studie PAOLA-1. Bei der Studie handelt es sich um eine GCP-konform durchgeführte RCT der Phase III mit der Evidenzstufe Ib. Dies entspricht der höchstmöglichen Evidenzstufe für randomisierte klinische Studien, so dass sich bei konsistenten Ergebnissen aus den vorgelegten Nachweisen Hinweise für einen Zusatznutzen ableiten lassen. Im vorliegenden Dossier wird die labelkonforme Zielpopulation aus der Studie PAOLA-1 dargestellt: Patientinnen mit positivem HRD-Status. Durch die Einschränkungen der Studienpopulation auf die Zielpopulation ergab sich kein Einfluss auf das Verzerrungspotential.

Eine hohe Datenqualität und –validität der erhobenen Patientendaten wurde durch kontinuierliches Monitoring, Audits und durch die Involvierung eines externen unabhängigen Daten Monitoring Komitees gewährleistet. Die Studie wurde mit verdeckter Gruppenzuteilung randomisiert, so dass weder die Patientinnen noch das behandelnde Zentrumspersonal wussten, welchem Behandlungsarm die Patientinnen zugeordnet waren. Es lagen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

Das Gesamtüberleben zählt aufgrund seiner eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit zu den harten klinischen Endpunkten, da es verlässlich und unabhängig von subjektiven Einschätzungen durch den Prüfarzt oder andere Beurteilende erhoben werden kann. Das Verzerrungspotenzial für Gesamtüberleben wird daher als niedrig angesehen.

Das Fortschreiten der Erkrankung wurde mittels der Analysen des PFS, der Rezidive und PFS2 beurteilt. Der Progress wurde durch den Prüfarzt nach klaren RECIST-Kriterien (modifizierte RECIST-Kriterien Version 1.1) beurteilt und ohne Kenntnis der Behandlungszuordnung bewertet. Das Auftreten von Rezidiven wurde post hoc analysiert. Diese Analyse basiert auf der Teilpopulation der Patientinnen, welche zu Studienbeginn die kurativ intendierte Primärtherapie mit vollständigem Ansprechen durchliefen. Diese Teilpopulation macht mit 80,6% einen Großteil der Zielpopulation aus. Zusätzlich wurde PFS2 erhoben. Die Beurteilung des PFS2 wurde hier anhand lokal üblicher Standards (Beurteilung durch den Prüfarzt mittels jeweiliger Routinemethode; beinhaltet radiologische Verfahren, CA-125 oder Progress anhand von Symptomen) bewertet. Somit wird unter Einbezug aller Aspekte das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Der Beginn der Folgetherapien wurde dokumentiert, das PAOLA-1 Studienprotokoll macht jedoch keine Vorgaben zu den nachfolgenden Behandlungen, sodass jegliche medizinische Intervention frei im Ermessen des behandelnden Arztes zusammen mit der Patientin festgelegt wurde. Die Zeit bis zum Beginn der ersten bzw. zweiten Folgetherapie lässt sich unverzerrt

darstellen und objektiv messen. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor. Unter Einbezug aller Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für TFST und TSST als niedrig bewertet.

Die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30, -OV28, EQ-5D VAS erhoben. Die Fragebögen wurden vor der Durchführung jeglicher anderer Studienprozeduren ausgefüllt. Eine Entblindung war nur in medizinischen Notfällen, die die Kenntnis der Behandlung der Patientin erforderten, erlaubt. Die Studienmedikation wurde bei 1,2% der Patientinnen (3 von 255) im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei keiner Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm vor Progress entblindet. Der Zusatznutzen für diese Endpunkte wird anhand der Zeit bis zur Verschlechterung des jeweiligen Endpunktes abgeleitet.

Bei unterschiedlich langer Beobachtungsdauer in den Behandlungsarmen wurden für die Ableitung des Zusatznutzens Ereigniszeitanalysen herangezogen.

Nachweise zu Effektmodifikationen nach Subgruppenmerkmal Ergebnis der Erstlinientherapie erfolgten präspezifiziert wie im klinischen Studienprotokoll dargelegt. Da es sich hierbei auch um einen Stratifizierungsfaktor handelte, blieb die Verteilung der Patientinnen in den Behandlungsarmen gemäß Randomisierung in den Ausprägungen der Subgruppen erhalten [13]. Wie in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt, handelt es sich um eindeutige und konsistente Effektunterschiede zwischen verschiedenen, klar voneinander abgrenzbaren Patientenpopulationen. Die Effektmodifikation ist klinisch plausibel, da in der Fachliteratur die makroskopische Kompletresektion nach Primäroperation (wie in Abschnitt 3.2.1 von Modul 3 A beschrieben) eindeutig als der bedeutende prognostische Faktor die Patientinnen im Verlauf der Behandlung des Ovarialkarzinoms differenziert. Insgesamt wird so die Wahrscheinlichkeit eines zufällig statistisch signifikanten Ergebnisses minimiert und die Validität der Subgruppenanalyse unterstrichen.

Ein wesentlicher Bestandteil dieser Methodik ist die Darstellung des (Zusatz-)Nutzens anhand von Effektschätzern aus der Einzelstudie inklusive der Angabe von 95%-KI, nominellen p-Werten statistischer Testverfahren und „statistischer Signifikanz“ der Ergebnisse basierend auf den nominellen p-Werten, ohne dass eine Adjustierung der p-Werte für die Anzahl der durchgeführten statistischen Tests erfolgte.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen*

*Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf Daten aus der Studie PAOLA-1, einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie. Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für die Kombination Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie *Fortführung der mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab* hergeleitet. Dabei wird die Zielpopulation entsprechend Fachinformation dargestellt: erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen haben und deren Tumor mit einem positiven HRD-Status assoziiert ist. Um die Zielpopulation korrekt abzubilden, wurde die Teilpopulation der Patientinnen mit positivem HRD-Status aus der Studie berücksichtigt. Diese umfasst insgesamt 387 Patientinnen, von denen 255 in den Olaparib+Bevacizumab-Arm und 132 in den Placebo+Bevacizumab-Arm randomisiert wurden. Der für die Bewertung relevante Datenschnitt erfolgte am 22.03.2020 und entspricht der ursprünglich im SAP geplanten finalen PFS2-Analyse sowie der Interimanalyse für OS. Für die Nutzenbewertung wurden alle vorliegenden Endpunkte und Analysen aktualisiert.

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzen basierend auf Ergebnissen in den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtüberleben, Fortschreiten der

Erkrankung, Zeit bis zur Folgetherapie, patientenberichtete Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie der Sicherheit hergeleitet.

### **Bewertung des Zusatznutzens**

Die in diesem Dossier dargestellte Zielpopulation kann hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext angesehen werden. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist daher gegeben.

In der Ableitung des Zusatznutzens wurden folgende patientenrelevante Endpunkte eingeschlossen:

- Mortalität
  - OS
- Morbidität
  - Fortschreiten der Erkrankung
    - PFS/Rezidive
    - PFS2
  - TFST bzw. TSST
  - Patientenberichtete Morbidität, gemessen anhand Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung
    - der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30
    - der Symptomskalen des EORTC QLQ-OV28
    - der EQ-5D VAS
- Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung
  - des Globalen Gesundheitszustandes und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Sicherheit
  - UE unabhängig vom Schweregrad (Gesamtrate sowie SOC und PT)
  - Nicht schwere UE (CTCAE-Grad 1 oder 2) (Gesamtrate)
  - Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) (Gesamtrate sowie SOC und PT)
  - SUE (Gesamtrate sowie SOC und PT)
  - UE, die zum Therapieabbruch führten (Gesamtrate sowie SOC und PT)
  - UESI unabhängig vom Schweregrad (präspezifizierte UESI)
  - Nicht schwere UESI (CTCAE-Grad 1 oder 2) (präspezifizierte UESI)

- Schwere UESI (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) (präspezifizierte UESI)
- Schwerwiegende UESI (präspezifizierte UESI)

Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen wurden nicht für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen. In Tabelle 4-72 werden alle für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte der Studie PAOLA-1 zusammengefasst.

Tabelle 4-72: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+ Bevacizumab		Placebo+ Bevacizumab		Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
<b>Mortalität: Gesamtüberleben (OS)</b>						
Zielpopulation	61/255 (23,9)	NE	42/132 (31,8)	NE	HR: 0,70 [0,47; 1,05] 0,0781	Zusatznutzen nicht belegt
Patientinnen mit makroskopischer Komplettresektion nach PDS <sup>a</sup>	8/92 (8,7)	NE	14/48 (29,2)	NE	HR: <b>0,26 [0,11; 0,61]</b> <b>0,0020</b>	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<b>Morbidität</b>						
<b>Fortschreiten der Erkrankung</b>						
PFS	115/255 (45,1)	42,6	100/132 (75,8)	17,6	HR: <b>0,39 [0,30; 0,51]</b> <b>&lt;0,0001</b>	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Rezidivrate <sup>b</sup>	79/206 (38,3)	NC	80/106 (75,5)	NC	RR: <b>0,51 [0,41; 0,62]</b> <b>&lt;0,0001</b>	
RFS <sup>b</sup>	79/206 (38,3)	44,8	80/106 (75,5)	18,7	HR: <b>0,33 [0,24; 0,45]</b> <b>&lt;0,0001</b>	
PFS2	85/255 (33,3)	50,3	70/132 (53,0)	35,4	HR: <b>0,58 [0,42; 0,81]</b> <b>0,0010</b>	
<b>Zeit bis zur Folgetherapie</b>						
TFST	118/255 (46,3)	42,2	102/132 (77,3)	18,8	HR: <b>0,39 [0,30; 0,51]</b> <b>&lt;0,0001</b>	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
TSST	81/255 (31,8)	NE	73/132 (55,3)	35,3	HR: <b>0,53 [0,38; 0,73]</b> <b>&lt;0,0001</b>	

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+ Bevacizumab		Placebo+ Bevacizumab		Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
<b>Patientenberichtete Morbidität (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)</b>						
<b>EORTC QLQ-C30</b>						Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue	199/255 (78,0)	5,6	98/132 (74,2)	5,7	HR: 1,10 [0,86; 1,41] 0,4815	
Übelkeit und Erbrechen	178/255 (69,8)	5,8	70/132 (53,0)	19,2	HR: <b>1,81 [1,37; 2,42]</b> <b>&lt;0,0001</b>	
Schmerzen	183/255 (71,8)	5,8	95/132 (72,0)	5,6	HR: 0,92 [0,72; 1,19] 0,5505	
Dyspnoe	125/255 (49,0)	20,7	67/132 (50,8)	18,7	HR: 0,92 [0,68; 1,25] 0,5796	
Schlaflosigkeit	159/255 (62,4)	11,3	91/132 (68,9)	8,3	HR: 0,73 [0,56; 0,95] 0,0185	
Appetitverlust	146/255 (57,3)	13,6	65/132 (49,2)	22,3	HR: 1,42 [1,06; 1,92] 0,0227	
Verstopfung	133/255 (52,2)	19,9	69/132 (52,3)	19,7	HR: 1,03 [0,77; 1,39] 0,8313	
Diarrhö	124/255 (48,6)	24,0	58/132 (43,9)	23,5	HR: 1,15 [0,84; 1,58] 0,4093	
Finanzielle Schwierigkeiten	77/255 (30,2)	38,4	48/132 (36,4)	NE	HR: 0,72 [0,50; 1,04] 0,0709	
<b>EORTC QLQ-OV28</b>						
Abdominale/ gastrointestinale Symptome	169/255 (66,3)	11,1	89/132 (67,4)	8,3	HR: 0,88 [0,68; 1,15] 0,3509	
Periphere Neuropathie	114/255 (44,7)	25,3	58/132 (43,9)	23,0	HR: 0,93 [0,68; 1,29] 0,6541	
Hormonelle Symptome	135/255 (52,9)	19,1	76/132 (57,6)	11,3	HR: 0,75 [0,56; 0,996] 0,0462	
Körperbild	126/255 (49,4)	21,9	71/132 (53,8)	18,7	HR: 0,93 [0,70; 1,26] 0,6383	
Einstellung zu Krankheit/ Behandlung	134/255 (52,5)	12,2	65/132 (49,2)	17,5	HR: 1,15 [0,86; 1,57] 0,3624	
Nebenwirkungen Chemotherapie	135/255 (52,9)	17,9	82/132 (62,1)	11,1	HR: 0,75 [0,57; 0,997] 0,0450	
Einzelfragen	127/255 (49,8)	21,9	64/132 (48,5)	19,4	HR: 1,01 [0,75; 1,38] 0,9536	
<b>EQ-5D VAS</b>						
MID=10	156/255 (61,2)	11,1	78/132 (59,1)	16,4	HR: 1,15 [0,87; 1,52] 0,3464	

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+ Bevacizumab		Placebo+ Bevacizumab		Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
<b>Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)</b>						
<b>EORTC QLQ-C30</b>						Zusatznutzen nicht belegt
Globaler Gesundheitsstatus	146/255 (57,3)	16,6	81/132 (61,4)	13,8	HR: 0,85 [0,65; 1,12] 0,2343	
Physische Funktion	125/255 (49,0)	20,0	74/132 (56,1)	16,4	HR: 0,85 [0,64; 1,14] 0,2790	
Rollenfunktion	167/255 (65,5)	8,4	82/132 (62,1)	9,3	HR: 1,11 [0,85; 1,46] 0,4501	
Kognitive Funktion	174/255 (68,2)	11,1	85/132 (64,4)	8,5	HR: 0,91 [0,70; 1,19] 0,4835	
Emotionale Funktion	158/255 (62,0)	13,8	85/132 (64,4)	11,1	HR: 0,93 [0,71; 1,22] 0,5708	
Soziale Funktion	148/255 (58,0)	13,5	81/132 (61,4)	11,3	HR: 0,91 [0,69; 1,20] 0,4710	
<b>Sicherheit</b>						
UE	255/255 (100)	0,2	127/131 (96,9)	0,3	HR: 1,43 [1,15; 1,80] 0,0023	Zusatznutzen nicht belegt
Nicht-schwere UE (CTCAE-Grad 1 oder 2)	108/255 (42,4)	NE	62/131 (47,3)	NE	HR: 0,93 [0,68; 1,28] 0,6317	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	147/255 (57,6)	8,6	65/131 (49,6)	16,7	HR: 1,20 [0,90; 1,63] 0,2205	
Schwerwiegende UE	73/255 (28,6)	NE	45/131 (34,4)	NE	HR: 0,75 [0,52; 1,10] 0,1332	
UE, die zum Therapieabbruch führten	50/255 (19,6)	NE	8/131 (6,1)	NE	HR: <b>3,14 [1,57; 7,18]</b> <b>0,0017</b>	

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+ Bevacizumab		Placebo+ Bevacizumab		Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
Datenstand: 22.03.2020						
Analyse-Set: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status) für Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität; Safety-Analysis-Set für Sicherheit (Patientinnen mit positivem HRD-Status).						
Analyse-Set für Rezidive: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status welche nach der kurativ intendierten Primärtherapie aus Operation und Platin-basierter Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab vor Randomisierung tumorfrei waren).						
Verschlechterung: Abnahme bzw. Zunahme im Vergleich zum Ausgangswert um mindestens 10 Punkte (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28, EQ-5D VAS)						
Analyse der Wirksamkeitsendpunkte und der patientenberichteten Endpunkte:						
Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung. Das RR wurde unter Verwendung eines Log-Binomial-Modells und das dazugehörige 95%-KI mittels Profile-Likelihood berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Likelihood-Ratio-Test.						
Analyse der Sicherheit:						
Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung.						
a: NED [PDS]: Patientinnen mit einer Erkrankung, die nach makroskopischer Komplettresektion nicht mehr nachweisbar war, welche nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie als NED in der Bildgebung eingestuft wurden						
b: Patientinnen mit positivem HRD-Status welche nach der kurativ intendierten Primärtherapie aus Operation und Platin-basierter Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab zum Screening tumorfrei waren (Olaparib+Bevacizumab-Arm 80,8% (206 von 255); Placebo+Bevacizumab-Arm 80,3% (106 von 132))						
Quelle: [1]						
BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EQ-5D: EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, ITT: Intention to Treat, KI: Konfidenzintervall, MID: Minimale klinisch relevante Veränderung, MMRM: Mixed Model for Repeated Measures, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis, NC: Nicht berechenbar, NE: Nicht erreicht, NED: Kein nachweisbarer Tumor, OS: Gesamtüberleben, PDS: Primäroperation, PFS: Progressionsfreies Überleben, PFS2: Progressionsfreies Überleben 2, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire and Ovarian Cancer Module, RFS: Rezidivfreies Überleben, RR: Relatives Risiko, tBRCA: Tumor-BRCA, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie, UE: Unerwünschtes Ereignis, VAS: Visuelle Analogskala, v.s.: Versus						

## Mortalität

### Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben stellt aufgrund der eindeutigen Definition und objektiven Messbarkeit grundsätzlich einen validen Endpunkt dar und ist unbestritten ein patientenrelevanter Endpunkt und wird häufig als der wichtigste Endpunkte in der Onkologie angesehen. Dessen Verlängerung ist von grundlegender Bedeutung für die Patientinnen [11, 12]. Das Gesamtüberleben wurde operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Versterben unabhängig von der Todesursache.

In der Zielpopulation zeigte sich ein numerischer Vorteil für Olaparib+Bevacizumab bezüglich des Gesamtüberlebens; zum Zeitpunkt des Datenschnittes war der Unterschied zwischen den Gruppen jedoch nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,70 [0,47; 1,05]; p=0,0781). Das mediane Überleben in beiden Behandlungsgruppen wurde noch nicht erreicht.

Eine Effektmodifikation ergab sich hinsichtlich des Merkmals Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung. In der Subgruppe der Patientinnen mit makroskopischer Komplettresektion nach der Primäroperation (NED [PDS]<sup>23</sup>) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 0,26 [0,11; 0,61]; p=0,0020). Das Mortalitätsrisiko wurde unter Olaparib+Bevacizumab gegenüber Placebo+Bevacizumab um 74% reduziert. Das mediane Überleben wurde in beiden Studienarmen noch nicht erreicht.

Somit ergibt sich für die Subgruppe der Patientinnen mit makroskopischer Komplettresektion aufgrund einer erheblichen Verbesserung der Überlebensdauer **ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT. Dieser Vorteil konnte in seiner Effektrichtung ebenfalls in der gesamten Zielpopulation beobachtet werden, zum aktuellen Datenschnitt waren die Ergebnisse jedoch nicht statistisch signifikant.

### ***Morbidität***

#### *Fortschreiten der Erkrankung*

Das Fortschreiten der Erkrankung stellt für alle Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom unabhängig vom Ausgang der Primärtherapie ein unmittelbar patientenrelevantes Ereignis dar, da damit eine Verschlechterung von krankheitsbedingten Symptomen einhergeht. Eines der Leitsymptome ist der Aszites, welcher häufig mit Bewegungseinschränkungen, abdominaler Distension und allgemeiner Schwäche einhergeht und als besonders belastend berichtet wird [19]. In der Regel kommt es zum Einleiten einer Folgetherapie, meist einer zytotoxischen Chemotherapie, die weitere Komplikationen und Nebenwirkungen mit sich führen kann [16].

Darüber hinaus stellt das Fortschreiten der Erkrankung eine Belastung des psychischen und physischen Zustandes der Patientinnen dar. So wurde häufiger von Einschränkungen im täglichen Leben (z. B. Arbeiten, Konzentration, Treppensteigen) sowie von den negativen Einflüssen auf die emotionale Verfassung z. B. Traurigkeit, Energie, Gelassenheit) berichtet. Vor dem Rezidiv/Progress blicken Patientinnen deutlich positiver in die Zukunft als danach [18].

In der Durchführung der multimodalen Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms wird durch eine zytoreduktive Operation und anschließende systemische Therapie die Tumorfreiheit der Patientin angestrebt. So wird die bestmögliche Ausgangslage für eine

---

<sup>23</sup> Patientinnen mit einer Erkrankung, die nach makroskopischer Komplettresektion nicht mehr nachweisbar war, wurden nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie als NED in der Bildgebung eingestuft, wenn zwischendurch kein Progress stattgefunden hatte.

dauerhafte Rezidivfreiheit gewährleistet. Die überwiegende Mehrheit der Patientinnen erlangt diese Tumorfreiheit und somit eine klinische Remission [13, 24]. Auch wenn nach Abschluss der Primärtherapie nicht für alle Patientinnen eine dauerhafte Rezidivfreiheit erreicht werden kann, ist die Kuration die grundlegende Zielsetzung dieser therapeutischen Schritte. Der kurative Ansatz der Erstlinientherapie wird durch die kürzlich präsentierten Daten aus der SOLO1-Studie zu Olaparib nochmals veranschaulicht. Unter Einsatz von Olaparib waren nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren 52% der mit Olaparib behandelten Patientinnen immernoch rezidivfrei [78].

Bei ca. 80% der Patientinnen wird nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie die Tumorfreiheit erlangt. Tritt bei diesen Patientinnen dennoch ein Rezidiv auf, bedeutet das Fortschreiten der Erkrankung in diesem Kontext den Übergang in das palliative Setting und somit das Scheitern des Heilversuchs. Beim rezidierten Ovarialkarzinom handelt sich um eine nicht mehr heilbare Erkrankung, die in der Regel zum Tode führt [79, 80].

Das Fortschreiten der Erkrankung in der vorliegenden Indikation ist somit ein Ereignis mit hoher und direkter Patientenrelevanz.

Die Ereignisse zum RFS und der Rezidivrate werden äquivalent zum PFS operationalisiert, jedoch beschränkt sich diese post hoc Analyse auf jene Teilpopulation der Patientinnen, welche nach der kurativ intendierten Primärtherapie vor Randomisierung tumorfrei waren. Diese Teilpopulation schließt die Patientinnen mit makroskopischer Komplettresektion nach einer Primäroperation oder einer Intervalloperation (NED [PDS] und NED/CR [IDS]) sowie Patientinnen, die ein vollständiges Ansprechen auf die Erstlinien-Chemotherapie (ohne vorangegangene Operation oder Tumorrest nach Operation: NED/CR [Chemo])<sup>24</sup> aufweisen, ein.

Neben PFS und Rezidiven wurde ebenfalls PFS2 betrachtet. PFS2 wurde in der Studie PAOLA-1 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der zweiten Krankheitsprogression oder Tod. Die zweite Krankheitsprogression wurde durch den Prüfarzt anhand lokal üblicher Standards (wie zum Beispiel mittels radiologischer Verfahren, Ultraschall, CA-125 oder anhand der Symptomatik) festgestellt.

Die Betrachtung der Ergebnisse zum Fortschreiten der Erkrankung nach verschiedenen Operationalisierungen zeigte klare Vorteile für die Kombination Olaparib+Bevaczumab. So lag für PFS in der Zielpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Olaparib+Bevaczumab im Vergleich zum Kontrollarm vor (HR [95%-KI]: 0,39 [0,30; 0,51];  $p < 0,0001$ ). Dies entsprach einer klinisch relevanten Risikoreduktion für einen Progress oder

---

<sup>24</sup> Patientinnen mit einer Erkrankung, die nach makroskopischer Komplettresektion nicht mehr nachweisbar war, wurden nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie als NED in der Bildgebung eingestuft, wenn zwischendurch kein Progress stattgefunden hatte.

Patientinnen, bei denen eine messbare oder beurteilbare Erkrankung nach Primäroperation oder zu Beginn neoadjuvanter Chemotherapie vorlag, jedoch keine durch Bildgebung detektierbare Erkrankung nach Abschluss der Chemotherapie hatten, wurden als Patientinnen mit einem vollständigen Ansprechen betrachtet.

Tod von 61%. Zum Zeitpunkt des Datenschnittes wurde bei 75,8% der Patientinnen im Kontrollarm das Fortschreiten der Erkrankung oder Tod festgestellt, während im Interventionsarm lediglich 45,1% der Patientinnen ein Ereignis erlitten. Für Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm lag das mediane PFS bei 42,6 Monaten, wohingegen dieses für Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm bereits nach 17,6 Monaten erreicht wurde.

Hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens lag für die Patientinnen, die nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie tumorfrei waren, ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von mehr als 2 Jahren zugunsten Olaparib+Bevacizumab vor (HR [95%-KI]: 0,33 [0,24; 0,45];  $p < 0,0001$ ). Das mediane rezidivfreie Überleben lag im Olaparib+Bevacizumab-Arm bei 44,8 Monaten, im Placebo-Arm betrug dieses 18,7 Monate. Das Risiko für ein Rezidiv oder Tod wurde unter Olaparib+Bevacizumab um 67% reduziert.

Zudem war der Anteil an Patientinnen, die nach der kurativ intendierten Primärtherapie aus Operation und Platin-haltiger Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab zum Zeitpunkt des Datenschnittes rezidivfrei blieben, unter Olaparib+Bevacizumab mehr als doppelt so groß wie unter Placebo+Bevacizumab (Anzahl der Rezidive unter Olaparib+Bevacizumab bzw. unter Placebo+Bevacizumab: 38,3% versus 75,5%). Es zeigte sich ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Olaparib (RR [95%-KI]: 0,51 [0,41; 0,62];  $p < 0,0001$ ).

Der schon bei der PFS-Verlängerung beobachtete Wirksamkeitsvorteil konnte auch für PFS2 gezeigt werden. Der Unterschied für den Endpunkt PFS2 war in der Zielpopulation statistisch signifikant (HR [95% KI]: 0,58 [0,42; 0,81];  $p = 0,0010$ ) und entsprach einer klinisch relevanten Risikoreduktion für einen zweiten Progress von 42%. Das mediane PFS2 lag im Olaparib+Bevacizumab-Arm bei 50,3 Monaten und im Placebo+Bevacizumab-Arm bei 35,4 Monaten.

Für alle Operationalisierungen des Endpunktes Fortschreiten der Erkrankung (PFS/Rezidive und PFS2) ergaben sich jeweils Effektmodifikationen für das Merkmal Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung. Dabei zeigte sich der stärkste Behandlungseffekt in der Subgruppe der Patientinnen mit makroskopischer Komplettresektion nach PDS (NED [PDS]). Für das PFS lag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib+Bevacizumab vor (HR [95%-KI]: 0,22 [0,13; 0,38];  $p < 0,0001$ ). Da die in dieser Subgruppe betrachteten Patientinnen zum Zeitpunkt der Randomisierung keine nachweisbaren Tumoranzeichen aufwiesen (NED), handelt es sich hier um die Bewertung des rezidivfreien Überlebens. Das Risiko für ein Rezidiv oder Tod wurde unter Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zum Kontrollarm klinisch relevant und statistisch signifikant um 78% verringert.

Für den Endpunkt Fortschreiten der Erkrankung zeigt sich für die Erhaltungstherapie mit Olaparib in Kombination mit Bevacizumab aufgrund einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen therapeutischen Verbesserung ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

*Zeit bis zur Folgetherapie (TFST und TSST)*

Die TFST bildet ebenfalls die klinische Relevanz eines Progresses ab, da die Entscheidung für eine Folgetherapie nicht per Protokoll vorgegeben wurde, sondern aufgrund klinischer Notwendigkeit und basierend auf der Entscheidung des behandelnden Arztes in der Abstimmung mit der Patientin erfolgte. Die TSST ermöglicht die Untersuchung längerfristiger Effekte von Olaparib beziehungsweise der zVT auf den weiteren Krankheitsverlauf sowie auf die Behandlungseffekte der nachfolgenden Therapie. Darüber hinaus ist der Beginn einer Folgetherapie als solches für die betroffenen Patientinnen von hoher körperlicher und psychosozialer Relevanz, da es sich in der vorliegenden Indikation in der Regel um eine weitere Chemotherapie handelt. Welchen negativen Einfluss die Initiation einer Platin-basierten Chemotherapie beim Ovarialkarzinom auf den Gesundheitszustand hat, konnte in einer großen, prospektiven Studie bereits gezeigt werden [81].

Die TFST bzw. TSST ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten bzw. zweiten Folgetherapie oder bis zum Tod, je nachdem welches Ereignis früher eintrat.

Für den Endpunkt TFST zeigte sich in der Zielpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zu Placebo+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 0,39 [0,30; 0,51];  $p < 0,0001$ ). Dies entsprach einer klinisch relevanten Risikoreduktion für eine erste Folgetherapie oder Tod von 61%. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie betrug unter Olaparib+Bevacizumab 42,2 Monate im Vergleich zu 18,8 Monaten unter Placebo+Bevacizumab. Dies entsprach einer Verlängerung der medianen Zeit bis zur ersten Folgetherapie um nahezu 2 Jahre unter Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zu Placebo+Bevacizumab.

Der beobachtete Vorteil in der Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie übertrug sich auch in einen Vorteil bei der TSST. Das Risiko eine zweite Folgetherapie zu erhalten oder zu versterben war unter Olaparib+Bevacizumab statistisch signifikant um 47% reduziert (HR [95% KI]: 0,53 [0,38; 0,73];  $p < 0,0001$ ). Der Median wurde für Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm nicht erreicht, wohingegen für Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm der Median nach 35,3 Monaten erreicht wurde.

Durch die Therapie mit Olaparib+Bevacizumab konnte in der Zielpopulation die Zeit bis zur ersten und zweiten Folgetherapie im Vergleich zur zVT statistisch signifikant und klinisch relevant verlängert werden. Für diese Endpunkte wird für die Zielpopulation ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT abgeleitet.

*Patientenberichtete Morbidität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28, EQ-5D VAS)*

Krankheitssymptome werden von Patientinnen direkt wahrgenommen. Sie belasten die Patientinnen auf physischer und psychischer Ebene und bedeuten somit eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes, der Alltagsfunktion und damit einhergehend der Lebensqualität. Die Reduktion tumorassoziierter Symptome stellt ein wichtiges Ziel bei der Behandlung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom dar, um die Beschwerden und Belastungen im täglichen

Leben der Patientinnen zu lindern. Es handelt sich also um den individuellen, von der Patientin direkt wahrgenommenen Gesundheitszustand.

Die patientenberichtete Morbidität wurde mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome), EORTC QLQ-OV28 (Symptomskalen) und der visuellen Analogskala des EQ-5D erhoben. Die Auswertung erfolgte anhand der Zeit von der Randomisierung bis zur klinisch relevanten Verschlechterung und über die mittlere Veränderung zu Baseline unter Verwendung eines MMRM.

Nur für die Skala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Nachteil für Olaparib+Bevacizumab in den Ergebnissen zur Zeit bis zur Verschlechterung (HR [95%-KI]: 1,81 [1,37; 2,42];  $p < 0,0001$ ) und für die mittlere Veränderung zum Ausgangswert des MMRM (MWD [95% KI]: 5,43 [3,00; 7,86];  $p < 0,0001$ ). An dieser Stelle wird auf die Analysen zu UE verwiesen: bei Betrachtung des PT Übelkeit waren, mit Ausnahme weniger Ereignisse, alle berichteten Ereignisse von nicht schwerem Grad. Übelkeit und Erbrechen führten in sehr wenigen Fällen zum Therapieabbruch. Statistisch signifikante Unterschiede in den Skalen zu Appetitverlust sowie Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 und der Skalen Hormonelle Symptome, Nebenwirkungen einer Chemotherapie und der Skala zu Einzelfragen des EORTC QLQ-OV28 ergaben keine klinisch relevanten Vor- oder Nachteile.

Die visuelle Analogskala des EQ-5D, anhand derer der durch die Patientin selbst beurteilte Gesundheitszustand erfasst wurde, zeigte für die Ereigniszeitanalyse als Zeit bis zur Verschlechterung mit einer allgemein akzeptierten MID von  $\geq 10$  Punkte und in der mittleren Veränderung zum Ausgangswert des MMRM keinen Unterschied zwischen den Studienarmen.

Für die patientenberichtete Morbidität wurden sowohl Vor- als auch Nachteile beobachtet. Insgesamt ist in der Zielpopulation der Zusatznutzen von Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT für die patientenberichtete Morbidität **nicht belegt**.

### ***Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### *EORTC QLQ-C30*

Die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität stellt per se einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Die Lebensqualität wurde anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) erhoben.

Neben der Auswertung der Zeit von der Randomisierung bis zur klinisch relevanten Verschlechterung wurde die mittlere Veränderung zu Baseline mittels eines MMRM untersucht.

Lebensqualität kann nur von der Patientin selbst als eine für ihr individuelles Leben wichtige Qualität definiert und beurteilt werden. Dabei ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität als multidimensionales Konzept zu verstehen, das neben der physischen Gesundheit auch die psychische Verfassung und die sozialen Beziehungen des Individuums berücksichtigt.

Bezüglich der patientenberichteten Lebensqualität liegen in der Studie PAOLA-1 keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor.

Die unter Olaparib+Bevacizumab deutliche Verbesserung in den Wirksamkeitsendpunkten ist ohne Beeinträchtigung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergegangen. Somit unterstreichen die Ergebnisse zur patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität die hinsichtlich der Morbidität gezeigten Vorteile. Es ergibt sich für den Endpunkt patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität **kein Zusatznutzen** für die Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT.

## **Sicherheit**

### *Unerwünschte Ereignisse*

Die Erfassung unerwünschter Ereignisse gibt Aufschluss über das Toxizitätsprofil eines Arzneimittels und ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Ereignisse, die die Patientinnen direkt wahrnehmen, sind unmittelbar patientenrelevant. Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen ist zu beachten, dass die Quantifizierung des Zusatznutzens von Olaparib+Bevacizumab gegenüber Placebo+Bevacizumab erfolgt. Demnach wird hier der Vergleich einer biologisch aktiven Substanz mit Placebo dargestellt. Generell sind bei einer Behandlung mit einer aktiven Substanz mehr unerwünschte Ereignisse zu erwarten als bei Einnahme von Placebo. Daher müssen für die Interpretation auch die erwünschten Effekte des aktiven Medikamentes berücksichtigt werden. Häufigkeit und Schwere beobachteter unerwünschter Ereignisse müssen immer auch differenziert vor dem Hintergrund des durch einen Wirkstoff eindeutig erzielten klinischen und patientenrelevanten Nutzens beurteilt werden. Zur weiteren Einordnung sollte es nicht zu einer Doppelzählung von UE bezüglich Gesamtraten, SOC- und PT-Ebene, UESI sowie Schweregrad, SUE und unabhängig der Schwere kommen.

Das Safety-Analysis-Set umfasst alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zudem wurden die Patientinnen des Safety-Analysis-Sets nicht entsprechend ihrer randomisiert zugewiesenen Studientherapie, sondern entsprechend der ersten tatsächlich eingenommenen Studienmedikation (Olaparib+Bevacizumab oder Placebo+Bevacizumab) zugeordnet. In der UE-Analyse wurden alle Ereignisse berücksichtigt, die ab Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation berichtet wurden. Die mediane Behandlungsdauer in der Studie PAOLA-1 war mit 23,8 Monaten im Olaparib+Bevacizumab-Arm gegenüber 16,8 Monaten im Placebo+Bevacizumab-Arm länger. Um die unterschiedlich langen Behandlungs- und Beobachtungszeiten methodisch zu berücksichtigen, wurde ausschließlich das HR als Effektschätzer für die Beurteilung der beobachteten Unterschiede herangezogen.

Bei den UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Therapie mit Olaparib+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 3,14 [1,57; 7,18]; p=0,0017). Hingegen bestanden keine signifikanten Nachteile für die Therapie mit Olaparib+Bevacizumab in den Gesamtraten von schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), schwerwiegenden UE und nicht schweren UE (CTCAE-Grad 1+2) (siehe Tabelle 4-37).

Der Behandlungsarm Olaparib+Bevacizumab zeigte Nachteile in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und zwar als UE unabhängig vom Schweregrad (HR [95%-KI]: 1,70 [1,26; 2,33];  $p=0,0006$ ) und als schwere UE (HR [95%-KI]: 7,83 [1,58; 141,83];  $p=0,0185$ ). Diese Nachteile auf SOC-Ebene lassen sich dem PT Ermüdung zuordnen, wobei allerdings nur bei 5,5% der Patientinnen im Behandlungsarm versus 0,8% der Patientinnen im Kontrollarm insgesamt ein schweres UE-Ereignis der Ermüdung erlitten.

Effekte zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab ergaben sich unter der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems als UE unabhängig vom Schweregrad (HR [95%-KI]: 2,43 [1,73; 3,49];  $p<0,0001$ ), welches Unterschiede in Anämie, Leukopenie und Lymphopenie widerspiegelt. Davon waren auf SOC-Ebene die schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) (HR [95%-KI]: 8,16 [3,64; 23,32];  $p<0,0001$ ) vornehmlich auf PT-Ebene durch Anämien sowie in geringerem Maße durch Lymphopenie und Neutropenie getrieben. Die schwerwiegenden UE auf SOC-Ebene (HR [95%-KI]: 8,49 [1,74; 153,16];  $p=0,0127$ ) sind ebenfalls auf Anämien zurückzuführen.

Für das PT Dyspnoe lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab als UE unabhängig vom Schweregrad vor (HR [95%-KI]: 4,05 [1,40; 17,15];  $p<0,0142$ ); insgesamt trat Dyspnoe bei 8,6% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm versus 2,3% im Placebo+Bevacizumab-Arm auf.

Bezüglich des SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts als UE unabhängig vom Schweregrad (HR [95%-KI]: 1,56 [1,20; 2,04];  $p<0,0012$ ) lassen sich statistisch signifikante Nachteile für Olaparib+Bevacizumab auf die PT mit Erbrechen und Übelkeit zurückführen. Interessanterweise zeigten sich Vorteile für die Kombination Olaparib+Bevacizumab für Hypertonie auf PT-Ebene, welche unabhängig vom Schweregrad (HR [95%-KI]: 0,72 [0,54; 0,97];  $p=0,0301$ ) und besonders stark bei den schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) (HR [95%-KI]: 0,47 [0,30; 0,72];  $p=0,0004$ ) zum Tragen kommen. Bemerkenswerterweise ist der Anteil der Patientinnen mit schweren Ereignissen dieser bekannten Nebenwirkung von Bevacizumab in der Kombination Olaparib+Bevacizumab mit 17,6% deutlich geringer als im Kontrollarm mit 32,1%.

Die unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse zeigten ein zu dem bereits dargestellten Nebenwirkungsprofil vergleichbares Bild: Es sind auch hier die bekannten Nachteile bezüglich Anämie, Neutropenie, Übelkeit, Erbrechen, Fatigue/Asthenie und Vorteile zu Hypertonie und Proteinurie der Kombination Olaparib+Bevacizumab zu beobachten.

Das in der Studie PAOLA-1 beobachtete Sicherheitsprofil der Kombination Olaparib+Bevacizumab lässt sich anhand der Fachinformation einordnen, da Ermüdung bzw. Fatigue und Asthenie, Dyspnoe, Anämie, Leukopenie, Lymphopenie, Erbrechen, Übelkeit, Dysgeusie (Schmeckstörung), verminderter Appetit bereits bekannte, typische Nebenwirkungen einer Therapie mit Olaparib sind, die in der Fachinformation angegeben werden. Diese UE waren in der Regel leicht bis mittelschwer in der Ausprägung und führten nicht bzw. nur selten zum Abbruch der Studienmedikation. Diese Nebenwirkungen sind in der Regel gut handhabbar und es besteht langjährige Erfahrung in deren Einstellung und

Behandlung, da sie neben Olaparib auch bekannte Nebenwirkungen von Krebstherapien sind, mit deren Behandlung gynäkologische Onkologen gut vertraut sind. Die Fachinformation geht hinreichend auf das Auftreten und die Handhabung dieser Nebenwirkungen ein [2]. Die Kombination von Olaparib mit Bevacizumab führt keine zusätzlichen nachteiligen Sicherheitssignale in die Betrachtung der Erhaltungstherapie ein.

Im Einzelnen kann es sich bei Übelkeit und Erbrechen zum Teil auch um Symptome der Grunderkrankung handeln [57]. Eine zweifelsfreie Zuordnung ist nicht immer möglich. Zudem werden diese Nebenwirkung im Allgemeinen sehr früh berichtet; das erste Auftreten erfolgte bei der Mehrzahl der Patientinnen innerhalb des ersten (Übelkeit) bzw. der ersten beiden (Erbrechen) Monate der Behandlung mit Olaparib. Sowohl Übelkeit als auch Erbrechen traten bei der Mehrzahl der Patientinnen intermittierend auf und können durch Therapiepausen, Dosisreduktionen und/oder antiemetische Therapie behandelt werden. Eine antiemetische Prophylaxe ist allerdings nicht erforderlich [2].

Zum Management der Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Anämie, Leukopenie, Lymphopenie, Neutropenie) mit unter anderem relevanter schwerer Ausprägung der Anämie unter Therapie mit Olaparib wurde die regelmäßige Kontrolle des gesamten Blutbilds in die Fachinformation aufgenommen [2].

Unter Berücksichtigung der unter Olaparib+Bevacizumab gleichbleibenden Lebensqualität ist für den Endpunkt Sicherheit für die Behandlung mit Olaparib im Vergleich zur zVT ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

### Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens

Mit der Studie PAOLA-1 liegen Ergebnisse der Evidenzstufe Ib mit einer hohen Ergebnissicherheit (niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene, hohe methodische Qualität) vor. Es konnte eindrücklich gezeigt werden, dass die Kombination aus Olaparib+Bevacizumab in der Zielpopulation gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgende statistisch signifikante, klinisch hochrelevante und patientenrelevante Vorteile bietet:

- Deutliche Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung mit einer Verlängerung der progressionsfreien Zeit um mehr als zwei Jahre und einer ebenfalls bedeutsamen Verlängerung der Zeit bis zur ersten und zweiten Folgetherapie sowie bis zum zweiten Progress
- Bei den Patientinnen, die nach Operation und Abschluss der Primärtherapie tumorfrei waren: eine statistisch signifikante und klinisch hochrelevante Reduktion von Rezidiven, womit ein essentielles Therapieziel in dieser Indikation adressiert wird. Durch die statistisch signifikante Verlängerung der rezidivfreien Zeit um mehr als zwei Jahre wird der Übergang von einer kurativen zu einer rezidivierten, nicht mehr heilbaren Erkrankung hinausgezögert und die Chance auf die Kuration wird für die Patientinnen aufrechterhalten
- Verbesserung des Gesamtüberlebens, die in der Subgruppe der Patientinnen mit makroskopischer Komplettresektion nach PDS<sup>25</sup> statistisch signifikant und von erheblichen Ausmaß ist
- Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patientinnen, wozu eine gute Verträglichkeit mit einem bei Bedarf gut handhabbaren und behandelbaren Nebenwirkungsprofil beiträgt

In der Gesamtschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse und im Einklang mit § 5 Abs. 7 AM-NutzenV zeigte sich für Olaparib+Bevacizumab in der Zielpopulation eine nachhaltige und gegenüber der zVT deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Es ergibt sich somit in der Gesamtabwägung ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** in der Zielpopulation.

---

<sup>25</sup> Patientinnen mit einer Erkrankung, die nach makroskopischer Komplettresektion nicht mehr nachweisbar war, wurden nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie als NED in der Bildgebung eingestuft, wenn zwischendurch kein Progress stattgefunden hatte.

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-73: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen <sup>a</sup>
<p>a: Insbesondere bei den Patientinnen mit einer makroskopischen Komplettresektion nach PDS ist aufgrund der deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens der Zusatznutzen gegenüber der zVT hervorzuheben. Der Anteil dieser Patientinnen beträgt im deutschen Versorgungskontext bis zu 50,7% [77].</p> <p>FIGO: Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, PDS: Primäroperation, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>	

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

#### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zutreffend.

#### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>26</sup>, Molenberghs 2010<sup>27</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>28</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und

<sup>26</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>27</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

<sup>28</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>29</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

---

<sup>29</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

#### 4.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. AstraZeneca. Zusatzanalysen zur Studie PAOLA-1. 2020.
2. AstraZeneca AB. Fachinformation. Lynparza® 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: November 2020.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-250. 2019.
4. Roche Registration GmbH. Fachinformation. Avastin® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2020.
5. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc.* 2006;94(4):451-5.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008. Zuletzt geändert am 2. April 2020. In Kraft getreten am 8. August 2020 2020.
7. Aidelsburger P, Wasem J. Kosten-Nutzen-Bewertungen von onkologischen Therapien. Gutachten für die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. – Juli 2008. Verfügbar unter: [https://www.gerechte-gesundheit.de/uploads/tx\\_ggmain/presentation/gutachten\\_2\\_als\\_pdf-File.pdf](https://www.gerechte-gesundheit.de/uploads/tx_ggmain/presentation/gutachten_2_als_pdf-File.pdf). [Zugriff am: 02.10.2020]
8. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) und Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Nutzenbewertung von Medikamenten in der Onkologie - Diskussionspapier AWMF und DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2010. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3001/AWMF%20und%20DGHO.pdf>. [Zugriff am: 02.10.2020]
9. Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart MJ, Sledge G, Carmichael J, Luck HJ, et al. Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(12):1987-92.
10. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 4.0 AWMF-Registernummer: 032/035OL. März 2020.
11. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95 Rev.5. 2017. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf). [Zugriff am: 02.10.2020]
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80 Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. 2011.
13. AstraZeneca. Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Olaparib vs. Placebo in Patients with Advanced FIGO Stage IIIB – IV High Grade Serous or Endometrioid Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer treated with standard First Line Treatment, Combining Platinum-Taxane Chemotherapy and Bevacizumab Concurrent

- with Chemotherapy and in Maintenance (PAOLA-1) - Clinical Study Report. D0817C00003. 2019.
14. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Band 2 - Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. 2013. Verfügbar unter: [https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho\\_gpsr\\_arzneimittelnutzenbewertung.pdf](https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf). [Zugriff am: 02.10.2020]
  15. Wörmann B. Onkologische Studien: Eine Herausforderung im Zeitalter neuer Therapien. Dtsch Arztebl. 2017;114(5).
  16. Cesario SK, Nelson LS, Broxson A, Cesario AL. Sword of Damocles cutting through the life stages of women with ovarian cancer. Oncol Nurs Forum. 2010;37(5):609-17.
  17. Dabisch I, Dethling J, Dintsios CM, Drechsler M, Kalanovic D, Kaskel P, et al. Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany. Health Econ Rev. 2014;4(1):2.
  18. Colombo N, Lorusso D, Scollo P. Impact of Recurrence of Ovarian Cancer on Quality of Life and Outlook for the Future. Int J Gynecol Cancer. 2017;27(6):1134-40.
  19. Armbrust R, Neeb C, Thuss-Patience P, Luftner D, Pietzner K, Riess H, et al. Patients' perspectives towards malignant ascites: results of a prospective observational trial regarding expectations, characteristics and quality of life-a study of the North-Eastern-German Society of Gynecological Oncology. Arch Gynecol Obstet. 2019;299(5):1385-9.
  20. European Medicines Agency (EMA). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. 2012.
  21. Landessozialgericht Baden-Württemberg. Möglichkeit der Inanspruchnahme einer Substanz ohne oder außerhalb ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung (off-label-use) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung - Bestehen eines Anspruchs auf Versorgung mit dem Medikament Herceptin - Behandlung von Patienten mit metastasierendem Mammakarzinom, L 5 KR 4180/05 ER-B. 2005.
  22. Bundesverfassungsgericht (BVerfG). Leitsatz zum Beschluss des Ersten Senats vom 6. Dezember 2005 - 1 BvR 347/98. 2005. Verfügbar unter: [https://www.bundesverfassungsgericht.de/entscheidungen/rs20051206\\_1bvr034798.htm](https://www.bundesverfassungsgericht.de/entscheidungen/rs20051206_1bvr034798.htm). [Zugriff am: 02.10.2020]
  23. Schrijvers D. Treatment of advanced cancer. In: Catane R, Cherny NI, Kloke M, Tanneberger S, Schrijvers D, (Hrsg.). European Society for Medical Oncology - Handbook of advanced cancer care. London and New York: Taylor & Francis Group; 2006.
  24. DiSilvestro P, Alvarez Secord A. Maintenance treatment of recurrent ovarian cancer: Is it ready for prime time? Cancer Treat Rev. 2018;69:53-65.
  25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 343. Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2015.
  26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 669. Pertuzumab (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018.
  27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 684. Nivolumab (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018.

28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 697. Trametinib (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Behandlung). 2019.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet). 2016.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Trametinib (Melanom, in Kombination mit Dabrafenib, BRAF-V600-Mutation, adjuvante Behandlung). 2019.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung) 2018.
33. Harter P, Pfisterer J, Lamparter C, Kerkmann M, Du Bois A. Zwischenbericht zur AGO Qualitätssicherung „QS-OVAR 2016-2021“. 2018.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Olaparib. 2015.
35. Gronlund B, Hogdall C, Hansen HH, Engelholm SA. Results of reinduction therapy with paclitaxel and carboplatin in recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2001;83(1):128-34.
36. Rose PG, Fusco N, Fluellen L, Rodriguez M. Second-line therapy with paclitaxel and carboplatin for recurrent disease following first-line therapy with paclitaxel and platinum in ovarian or peritoneal carcinoma. *J Clin Oncol.* 1998;16(4):1494-7.
37. McGuire WP, Markman M. Primary ovarian cancer chemotherapy: current standards of care. *British journal of cancer.* 2003;89:S3-S8.
38. McWhinney SR, Goldberg RM, McLeod HL. Platinum neurotoxicity pharmacogenetics. *Mol Cancer Ther.* 2009;8(1):10-6.
39. Rabik CA, Dolan ME. Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. *Cancer treatment reviews.* 2007;33(1):9-23.
40. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(17):2039-45.
41. Colombo N, Peiretti M, Parma G, Lapresa M, Mancari R, Carinelli S, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice

- Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5:v23-30.
42. Joly Lobbedez F, Floquet A, Kalbacher E, Heutte N, Berton-Rigaud D, Tredan O. Long term quality of life among epithelial ovarian cancer patients: The GINECO case/control VIVROVAIRE Study. ESMO conference. Publication number: 940PD. 2017.
  43. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365-76.
  44. Velikova G, Coens C, Efficace F, Greimel E, Groenvold M, Johnson C, et al. Health-Related Quality of Life in EORTC clinical trials — 30 years of progress from methodological developments to making a real impact on oncology practice. *European Journal of Cancer Supplements.* 2012;10(1):141-9.
  45. du Bois A, Luck HJ, Meier W, Adams HP, Mobus V, Costa S, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(17):1320-9.
  46. Brundage M, Gropp M, Mefti F, Mann K, Lund B, GebSKI V, et al. Health-related quality of life in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer--results from the CALYPSO trial. *Ann Oncol.* 2012;23(8):2020-7.
  47. Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, Curran D, Groenvold M. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). 2001. Verfügbar unter: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>. [Zugriff am: 02.10.2020]
  48. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):139-44.
  49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-)Paclitaxel) 2019.
  50. Cull A, Howat S, Greimel E, Waldenstrom AC, Arraras J, Kudelka A, et al. Development of a European Organization for Research and Treatment of Cancer questionnaire module to assess the quality of life of ovarian cancer patients in clinical trials: a progress report. *Eur J Cancer.* 2001;37(1):47-53.
  51. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics.* 2007;25(5):365-84.
  52. Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *Eur J Health Econ.* 2005;6(2):124-30.
  53. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med.* 2001;33(5):337-43.
  54. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5:70.
  55. Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, Urban N, Gough S, Schurman KM, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer.* 2007;109(2):221-7.
  56. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(3):183-203.

57. Ryerson AB, Ehemann C, Burton J, McCall N, Blackman D, Subramanian S, et al. Symptoms, diagnoses, and time to key diagnostic procedures among older U.S. women with ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2007;109(5):1053-61.
58. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi24-32.
59. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 5.0 vom 10.07.2017. 2017. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>. [Zugriff am: 02.10.2020]
60. European Medicines Agency (EMA). Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies. EMA/CHMP/292464/2014. 2016.
61. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 3. Structure and Content of Clinical Study Reports. CPMP/ICH/137/95. 1996.
62. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 6 (R1). Guideline for Good Clinical Practice. CPMP/ICH/135/95. 2002.
63. Kvitkina T, ten Haaf A, Reken S, McGauran N, Wieseler B. [Patient-relevant outcomes and surrogates in the early benefit assessment of drugs: first experiences]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes.* 2014;108(8-9):528-38. Patientenrelevante Endpunkte und Surrogate in der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln: erste Erfahrungen.
64. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Perol D, Gonzalez-Martin A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2416-28.
65. ClinicalTrials.gov. NCT02477644 - Titel: Platine, Avastin and OLaparib in 1st Line. 2020. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477644>. [Zugriff am: 25.09.2020]
66. EU-CTR. 2014-004027-52 - Titel: Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Olaparib vs. Placebo in Patients with Advanced FIGO Stage IIIB – IV High Grade Serous or Endometrioid Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer treated with standard First-Line Treatment, Combining Platinum-Taxane Chemotherapy and Bevacizumab Concurrent with Chemotherapy and in Maintenance. 2019. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-004027-52](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004027-52). [Zugriff am: 02.10.2020]
67. ICTRP. DRKS00009557 - Titel: Platine, Avastin and OLaparib in 1st Line. 2020. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009557>. [Zugriff am: 30.09.2020]
68. ICTRP. EUCTR2014-004027-52-AT - Titel: Phase III Trial of Olaparib vs. Placebo in Patients with Advanced High Grade Serous or Endometrioid Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer treated with standard First-Line Treatment, Combining Platinum-Taxane Chemotherapy and Bevacizumab Concurrent with Chemotherapy and in Maintenance. 2019. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004027-52-AT>. [Zugriff am: 30.09.2020]
69. ICTRP. EUCTR2014-004027-52-DE - Titel: Phase III Trial of Olaparib vs. Placebo in Patients with Advanced High Grade Serous or Endometrioid Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer treated with standard First-Line Treatment, Combining Platinum-Taxane Chemotherapy and Bevacizumab Concurrent with Chemotherapy and in Maintenance. 2020. Verfügbar unter:

- <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004027-52-DE>.  
[Zugriff am: 30.09.2020]
70. ICTRP. JPRN-UMIN000019560 - Titel: Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Olaparib vs. Placebo in Patients with Advanced FIGO Stage IIIB-IV High Grade Serous or Endometrioid Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer treated with standard First-Line Treatment, Combining Platinum-Taxane Chemotherapy and Bevacizumab Concurrent with Chemotherapy and in Maintenance. 2020. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019560>. [Zugriff am: 30.09.2020]
  71. ICTRP. NCT02477644 - Titel: Platine, Avastin and OLaparib in 1st Line. 2020. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02477644>. [Zugriff am: 30.09.2020]
  72. Shepherd JH. Revised FIGO staging for gynaecological cancer. Br J Obstet Gynaecol. 1989;96(8):889-92.
  73. Prat J, Figo Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. Int J Gynaecol Obstet. 2014;124(1):1-5.
  74. Goodman MT, Shvetsov YB. Incidence of ovarian, peritoneal, and fallopian tube carcinomas in the United States, 1995-2004. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18(1):132-9.
  75. Goodman MT, Howe HL. Descriptive epidemiology of ovarian cancer in the United States, 1992-1997. Cancer. 2003;97(10 Suppl):2615-30.
  76. Harter P. Prevalence of BRCA in patients with primary or platinum sensitive recurrent ovarian cancer. AGO-TR 1. Zwischenbericht Nr. 3.1 (Mai 2019). Deskriptive Analyse zur Charakterisierung der primär-Diagnostizierten Kohorte. 2019.
  77. Harter P, Pfisterer J, Hilpert F, Sehouli J, Lamparter C, Kerkmann M, et al. Therapiequalität des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in Deutschland. Daten der QS-OVAR der AGO Studiengruppe, unterstützt von AGO Kommission OVAR, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Nordost-Deutsche Gesellschaft für Gyn. Onkologie (NOGGO). Frauenarzt. 2020;61(3):182-8.
  78. Banerjee S, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim B, Oaknin A, et al. Maintenance olaparib for patients (pts) with newly diagnosed, advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm): 5-year (y) follow-up (f/u) from SOLO1. Annals of Oncology. 2020;31 (suppl\_4):S551-S89.
  79. Pignata S, S CC, Du Bois A, Harter P, Heitz F. Treatment of recurrent ovarian cancer. Ann Oncol. 2017;28(suppl\_8):viii51-viii6.
  80. Mahner S, Trillsch F, Harter P, Hilpert F, Pfisterer J, Du Bois A, et al. Moderne Therapieoptionen beim Ovarialkarzinom. 2013.
  81. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. Lancet. 2010;376(9747):1155-63.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>30</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>30</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Die systematische bibliografische Literaturrecherche zum zu bewertenden Arzneimittel Olaparib wurde, wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, durchgeführt. Die gefundenen Treffer wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 vordefinierten Kriterien selektiert. Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.1.1.2 durchgeführt.

Tabelle 4-74 (Anhang): Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis 24.09.2020

Datenbankname	EMBASE Classic + EMBASE 1947 to 2020 September 24	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	25. 09.2020	
Zeitsegment	1947 bis 24. September 2020 (keine Einschränkung)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al., 2006) [5]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp olaparib/	5.130
2	olaparib.mp.	5.322
3	lymparza.mp.	233
4	(AZD-2281 or AZD2281).mp.	730
5	763113-22-0.rn.	4.522
6	(ku-59436 or ku-0059436 or ku59436 or ku0059436).mp.	171
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	5.402
8	exp bevacizumab/	58.724
9	bevacizumab.mp.	60.545
10	avastin.mp.	10.233
11	(RO4876646 or RO-4876646).mp.	0
12	(RG435 or RG-435 or R435 or R-435).mp.	58
13	rhuMab-VEGF.mp.	29
14	216974-75-3.rn.	50.693
15	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	60.738
16	7 and 15	859
17	exp ovary cancer/ or exp ovary carcinoma/ or exp ovary tumor/	153.947
18	(neoplas* or canc* or carc* or tumo?r* or epithel* canc* or cystadenocarc* or adenocarc* or choriocarc* or neoformation).mp.	5.822.589
19	ovar*.mp.	456.033
20	18 and 19	224.696
21	exp peritoneum cancer/ or exp carcinomatous peritonitis/ or exp peritoneum tumor/	29.081
22	(peritone* or retroperitone*).mp.	286.777

#	Suchbegriffe	Ergebnis
23	18 and 22	108.758
24	exp uterine tube carcinoma/ or exp uterine tube tumor/	4.034
25	(fallopian tube* or epithel* or uterine tube* or tube* uterine or utero tubal or oviduct* or salpin* or endocrine gland* or genital or abdominal).mp.	1.701.337
26	18 and 25	545.585
27	exp endocrine tumor/ or exp genital tract cancer/ or exp abdominal cancer/ or exp abdominal tumor/ or exp ovary disease/ or exp adnexa disease/ or exp gynecologic disease/	1.275.240
28	(ovar* disease* or adnex* disease* or gynecolo* disease*).mp.	27.494
29	17 or 20 or 21 or 23 or 24 or 26 or 27 or 28	1.719.177
30	random*.tw.	1.589.587
31	placebo*.mp.	471.008
32	double-blind*.tw.	218.230
33	30 or 31 or 32	1.859.126
34	7 and 29 and 33	580
35	16 and 29 and 33	184

Tabelle 4-75 (Anhang): Suchstrategie MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily and Versions® 1946 bis 24.09.2020

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE® Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE® Daily and Ovid MEDLINE® 1946 to September 24, 2020
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	25.09.2020
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis 24. September 2020 (keine Einschränkung)
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al., 2006) [5]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	olaparib.mp.	1.485
2	lynparza.mp.	47
3	(AZD-2281 or AZD2281).mp.	92
4	(ku-59436 or ku-0059436 or ku59436 or ku0059436).mp.	12
5	1 or 2 or 3 or 4	1.504
6	exp Bevacizumab/	11.667
7	bevacizumab.mp.	18.422
8	avastin.mp.	1.554
9	(RO4876646 or RO-4876646).mp.	0

#	Suchbegriffe	Ergebnis
10	(RG435 or RG-435 or R435 or R-435).mp.	69
11	rhuMab-VEGF.mp.	18
12	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	18.662
13	5 and 12	79
14	exp ovarian neoplasms/ or exp ovarian tumor/	84.623
15	(neoplas* or canc* or carc* or tumo?r* or epithel* canc* or cystadenocarc* or adenocarc* or choriocarc* or neoforation).mp.	4.201.264
16	ovar*.mp.	311.924
17	15 and 16	140.207
18	exp peritoneal neoplasms/	16.004
19	(peritone* or retroperitone*).mp.	179.534
20	15 and 19	67.357
21	exp fallopian tube neoplasms/	2.895
22	(fallopian tube* or epithel* or uterine tube* or tube* uterine or utero tubal or oviduct* or salpin* or endocrine gland* or genital or abdominal).mp.	997.276
23	15 and 22	319.620
24	exp endocrine gland neoplasms/ or exp genital neoplasms, female/ or exp genital diseases, female/ or exp abdominal neoplasms/ or exp ovarian disease/ or exp adnexal disease/ or exp gynecologic disease/	707.319
25	(ovar* disease* or adnex* disease* or gynecolo* disease*).mp.	13.713
26	14 or 17 or 18 or 20 or 21 or 23 or 24 or 25	1.002.015
27	randomi#ed.mp.	897.224
28	randomi#ed controlled trial.pt.	513.863
29	placebo.mp.	218.169
30	27 or 28 or 29	956.754
31	5 and 26 and 30	92
32	13 and 26 and 30	15

Tabelle 4-76 (Anhang): Suchstrategie EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials August 2020

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	25.09.2020	
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis August 2020 (keine Einschränkung)	
<b>Suchfilter</b>	Keine	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	olaparib.mp.	484
2	lynparza.mp.	38
3	(AZD-2281 or AZD2281).mp.	66
4	(ku-59436 or ku-0059436 or ku59436 or ku0059436).mp.	18
5	1 or 2 or 3 or 4	487
6	bevacizumab.mp.	6.539
7	avastin.mp.	826
8	(RO4876646 or RO-4876646).mp.	83
9	(RG435 or RG-435 or R435 or R-435).mp.	4
10	rhuMab-VEGF.mp.	69
11	6 or 7 or 8 or 9 or 10	6.602
12	5 and 11	45
13	exp ovarian neoplasms/ or exp Folate Receptor 1/	1.929
14	(neoplas* or canc* or carc* or tumo?r* or epithel* canc* or cystadenocarc* or adenocarc* or choriocarc* or neoformation).mp.	226732
15	ovar*.mp.	19.560
16	14 and 15	9.409
17	exp peritoneal neoplasms/	325
18	(peritone* or retroperitone*).mp.	8.385
19	14 and 18	3.340
20	exp fallopian tube neoplasms/	242
21	(fallopian tube* or epithel* or uterine tube* or tube* uterine or utero tubal or oviduct* or salpin* or endocrine gland* or genital or abdominal).mp.	60.295
22	14 and 21	12.613
23	exp endocrine gland neoplasms/ or exp genital neoplasms, female/ or exp genital diseases, female/ or exp abdominal neoplasms/ or exp Ovarian Diseases/ or exp Adnexal Diseases/ or exp Genital Diseases, Female/	20.116
24	(ovar* disease* or adnex* disease* or gynecolo* disease*).mp.	621
25	13 or 16 or 17 or 19 or 20 or 22 or 23 or 24	37.442
26	5 and 25	248

#	Suchbegriffe	Ergebnis
27	12 and 25	38

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken zum zu bewertenden Arzneimittel Olaparib wurde, wie in Abschnitt 4.2.3.3 beschrieben, durchgeführt. Die gefundenen Treffer wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 vordefinierten Kriterien selektiert. Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.1.1.3 durchgeführt.

Zur Ermittlung der Suchstrategien wurden für die Wirkstoffe Olaparib und Bevacizumab die in Tabelle 4-77 aufgeführten Begriffe getestet. In die Suchstrategien wurden nur Begriffe aufgenommen, die zu einer Erhöhung der Trefferzahlen führten.

Tabelle 4-77 (Anhang): Übersicht der getesteten Suchbegriffe für Olaparib und Bevacizumab

<b>Olaparib</b>	<b>Bevacizumab</b>
olaparib	bevacizumab
lynparza	avastin
AZD-2281	rhuMAb-VEGF
AZD2281	RO4876646
AZD 2281	RO-4876646
ku-59436	RO 4876646
ku-0059436	RG435
ku59436	RG-435
ku0059436	RG 435
ku 59436	216974-75-3
ku 0059436	
763113-22-0	

Tabelle 4-78 (Anhang): Suchstrategie für Clinicaltrials.gov

<b>Studienregister</b>	Clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/home">https://clinicaltrials.gov/ct2/home</a>
<b>Datum der Suche</b>	25.09.2020
<b>Eingabeoberfläche</b>	Advanced Search; Recruitment status = „All studies“
<b>Suchstrategie</b>	(ovarian cancer OR fallopian tube cancer OR peritoneal cancer [Condition or disease]) AND (olaparib AND avastin [Intervention/treatment])
<b>Treffer</b>	8
<p>Durch die Suchbegriffe „ovarian cancer“, „fallopian tube cancer“ und „peritoneal cancer“ sind bei Clinicaltrials.gov folgende Synonyme mit abgedeckt:</p> <p>Ovarian Neoplasm, Ovarian epithelial cancer, Ovarian carcinoma, Ovarian tumor, ovary cancer, cancer of the ovary, Carcinoma of the Ovary, cancer of ovary, ovary neoplasm, Tumor of ovary, Tumor of the Ovary, Ovarian epithelial carcinoma, Neoplasm of ovary, carcinoma of ovary, cancer ovaries, ovarian ca, cancer ovarian, carcinoma ovaries, ovary carcinoma</p> <p>fallopian tube carcinoma, Cancer of the fallopian tube, Malignant neoplasm of fallopian tube, Carcinoma of fallopian tube</p> <p>peritoneal cavity cancer, Malignant tumor of peritoneum, Cancer of the Peritoneum, Malignant peritoneal neoplasm, peritoneum cancer, malignant neoplasm of peritoneum, cancer peritoneal</p>	

Tabelle 4-79 (Anhang): Suchstrategie für EU-CTR

<b>Studienregister</b>	EU-CTR
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	02.10.2020
<b>Eingabeoberfläche</b>	Search (ohne Advanced)
<b>Suchstrategie</b>	(olaparib OR lynparza) AND (bevacizumab OR avastin OR 216974-75-3)
<b>Treffer</b>	11

Tabelle 4-80 (Anhang): Suchstrategie für WHO-ICTRP

<b>Studienregister</b>	WHO-ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	30.09.2020
<b>Eingabeoberfläche</b>	Advanced
<b>Suchstrategie</b>	olaparib OR lynparza OR AZD2281 [Intervention] AND ovar* OR fallop* OR periton* OR uter* OR salpin* OR genital* OR abdominal* OR endocrin* [condition]
<b>Treffer</b>	119

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

*Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

**Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Es wurden keine Treffer auf Volltext-Ebene ausgeschlossen (siehe Abbildung 2).

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-81 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Tabelle 4-82	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-7
ClinicalTrials.gov	8	7 (#1-7)	1
EU-CTR	11	10 (#8-17)	1
WHO-ICTRP	119	114 (#18-131)	5
Summe	138	131	7

Tabelle 4-82 (Anhang): Ausgeschlossene Studien der Registersuche nach dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov</b>			
(1)	NCT02121990	Dose-Escalation Study of Intraperitoneal (IP) Cisplatin, IV/IP Paclitaxel, IV Bevacizumab, and Oral Olaparib for Newly Diagnosed Ovarian, Primary Peritoneal, and Fallopian Tube Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 25.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121990">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121990</a>	A5 Ungeeigneter Studientyp
(2)	NCT04361370	Olaparib Maintenance With Pembrolizumab & Bevacizumab in BRCA Non-mutated Patients With Platinum-sensitive Recurrent Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 25.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04361370">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04361370</a>	A5 Ungeeigneter Studientyp
(3)	NCT04015739	Tri Association in Patient With Advanced Epithelial Ovarian Cancer in Relapse. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 25.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04015739">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04015739</a>	A5 Ungeeigneter Studientyp

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(4)	NCT03737643	Durvalumab Treatment in Combination With Chemotherapy and Bevacizumab, Followed by Maintenance Durvalumab, Bevacizumab and Olaparib Treatment in Advanced Ovarian Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 25.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737643">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737643</a>	A2 Falsche Intervention
(5)	NCT03740165	Study of Chemotherapy With Pembrolizumab (MK-3475) Followed by Maintenance With Olaparib (MK-7339) for the First-Line Treatment of Women With BRCA Non-mutated Advanced Epithelial Ovarian Cancer (EOC) (MK-7339-001/KEYLYNK-001/ENGOT-ov43/GOG-3036). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 25.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03740165">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03740165</a>	A2 Falsche Intervention
(6)	NCT02734004	A Phase I/II Study of MEDI4736 in Combination With Olaparib in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 25.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02734004">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02734004</a>	A2 Falsche Intervention
(7)	NCT02502266	Cediranib Maleate and Olaparib or Standard Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent Platinum-Resistant or -Refractory Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 25.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02502266">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02502266</a>	A2 Falsche Intervention
<b>EU-CTR</b>			
(8)	2017-004632-11	A Phase III Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Study of Durvalumab in Combination with Chemotherapy and Bevacizumab, Followed by Maintenance Durvalumab, Bevacizumab and Olapa [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004632-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004632-11</a>	A2 Falsche Intervention
(9)	2018-001973-25	A Randomized Phase 3, Double-Blind Study of Chemotherapy With or Without Pembrolizumab Followed by Maintenance With Olaparib or Placebo for the First- Line Treatment of BRCA non-mutated Advanced Ep [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001973-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001973-25</a>	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(10)	2016-000559-28	Randomised phase II Trial of olaparib, chemotherapy or olaparib and cediranib in patients with platinum-resistant ovarian cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000559-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000559-28</a>	A2 Falsche Intervention
(11)	2015-004005-16	A Phase I/II Study of MEDI4736 (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination with Olaparib (PARP inhibitor) in Patients with Advanced Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004005-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004005-16</a>	A2 Falsche Intervention
(12)	2017-002767-17	A Phase IIIb, Single-arm, Open-label Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed non-Germline BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients who are in Complete or Pa [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002767-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002767-17</a>	A5 Ungeeigneter Studientyp
(13)	2017-000161-75	An international phase III randomised study to evaluate the efficacy of maintenance therapy with olaparib and cediranib or olaparib alone in patients with relapsed platinum-sensitive ovarian cancer [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000161-75">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000161-75</a>	A3 Falscher Komparator
(14)	2016-004618-93	Evaluation of the safety of Cediranib in the prevention of Bowel perforation in platinum-resistant Ovarian Cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004618-93">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004618-93</a>	A2 Falsche Intervention
(15)	2017-000456-26	Predictive value of in-vitro testing anti-cancer therapy sensitivity on tumorspheres from patients with metastatic colorectal cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000456-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000456-26</a>	A1 Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(16)	2017-003040-20	A phase II, randomized, active-controlled, multi-center study comparing the efficacy and safety of targeted therapy or cancer immunotherapy guided by genomic profiling versus platinum-based chemoth [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003040-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003040-20</a>	A1 Falsche Population
(17)	2019-000698-22	A Phase 3 Randomized, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Olaparib Alone or in Combination With Bevacizumab Compared to Bevacizumab with 5-FU in Participants with Unresectable o [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.10.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000698-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000698-22</a>	A1 Falsche Population
<b>WHO-ICTRP</b>			
(18)	ACTRN12609000159257	Assessment of Efficacy of AZD2281 in Platinum Sensitive Serous Ovarian Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12609000159257">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12609000159257</a>	A1 Falsche Population
(19)	ACTRN12613000924752	ANZ 1103 Study of Olaparib Clinical Effect in Patients with Breast Cancer or Ovarian Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000924752">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000924752</a>	A2 Falsche Intervention
(20)	ACTRN12617000855325	A clinical research study testing olaparib, in Homologous recombination (HR) deficient metastatic breast and relapsed ovarian cancer in patients who do not have hereditary mutations in BReast CAncer susceptibility gene 1 and gene 2 (BRCA1 and BRCA2). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000855325">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000855325</a>	A1 Falsche Population
(21)	ACTRN12618000498291	Study Evaluating the Efficacy of Maintenance Olaparib and Cediranib or Olaparib Alone in Ovarian Cancer Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000498291">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000498291</a>	A1 Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(22)	ACTRN12618000686202	Study evaluating the efficacy of: 1. Olaparib and cyclophosphamide followed by olaparib and durvalumab, or 2. Olaparib followed by olaparib and durvalumab, or 3. Olaparib in ovarian cancer patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000686202">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000686202</a>	A2 Falsche Intervention
(23)	EUCTR2006-006459-10-DE	A phase II, open-label, non-comparative, international, multicentre study to assess the efficacy and safety of KU 0059436 given orally twice daily in patients with advanced BRCA1- or BRCA2-associated ovarian cancer. - ICEBERG. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006459-10-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006459-10-DE</a>	A2 Falsche Intervention
(24)	EUCTR2007-007622-22-GB	A Phase II Open-Label, Randomised, Comparative, International Multicentre Study to Compare the Safety and Efficacy of Two Different Doses of AZD2281 Given Orally Twice Daily Versus Intravenous Liposomal Doxorubicin Given Monthly in Patients With Advanced BRCA1 or BRCA2 Associated Ovarian Cancer Who Have Failed Previous Platinum Based Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007622-22-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007622-22-GB</a>	A1 Falsche Population
(25)	EUCTR2008-003439-18-GB	Assessment of efficacy of AZD2281 in Platinum Sensitive Serous Ovarian Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003439-18-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003439-18-GB</a>	A1 Falsche Population
(26)	EUCTR2009-015970-36-NL	A Phase II, Open-Label, Randomised, Comparative, Multicentre Study to Compare the Efficacy and tolerability of Oral Olaparib in combination with Carboplatin and Paclitaxel Versus Carboplatin and Paclitaxel Alone in Patients with Platinum Sensitive Advanced Serous Ovarian Cancer. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015970-36-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015970-36-NL</a>	A2 Falsche Intervention
(27)	EUCTR2013-001211-75-GB	Olaparib treatment in BRCA Mutated Ovarian Cancer patients after Complete or Partial Response to Platinum Chemotherapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001211-75-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001211-75-GB</a>	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(28)	EUCTR2014-002014-22-HU	An open label, single center, non-randomised, phase II study of efficacy Olaparib in patients with BRCA mutation positive previously treated advanced ovarian cancer. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002014-22-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002014-22-HU</a>	A2 Falsche Intervention
(29)	EUCTR2015-000734-30-GB	An Open Label, Single Arm, Multicentre Study of Lynparza (Olaparib) Capsules in Relapsed BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients (ORZORA). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000734-30-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000734-30-GB</a>	A1 Falsche Population
(30)	EUCTR2015-003883-36-GB	Feasibility of providing patients with platinum sensitive, high grade serous, BRCA mutated ovarian cancer with multiple treatments with olaparib after recurrence of their disease following treatment with platinum based chemotherapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003883-36-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003883-36-GB</a>	A1 Falsche Population
(31)	EUCTR2015-005838-22-BE	Circulating tumor DNA guiding (Olaparib) Lynparza® treatment in Ovarian Cancer (CLIO). Establishing the value of a ctDNA-based HRD assay for predicting olaparib response in women with relapsed ovarian cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005838-22-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005838-22-BE</a>	A1 Falsche Population
(32)	EUCTR2016-000559-28-GB	Trial comparing weekly chemotherapy with oral olaparib or olaparib and cediranib in women with relapsed ovarian cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000559-28-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000559-28-GB</a>	A2 Falsche Intervention
(33)	EUCTR2016-002573-35-GB	A study, performed in several centers, to examine the treatment of Olaparib at the time of disease progression in ovarian, peritoneal or fallopian tube cancer before an operation. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002573-35-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002573-35-GB</a>	A1 Falsche Population
(34)	EUCTR2016-003346-90-PL	Retreatment with olaparib in patients with epithelial ovarian cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003346-90-PL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003346-90-PL</a>	A1 Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(35)	EUCTR2017-000161-75-GB	ICON9 is a research study investigating patients with recurrent ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer, who have had their tumour shrunk by chemotherapy. The study will address whether such patients may benefit from maintenance treatment with two new anti-cancer, orally-administrated drugs called olaparib and cediranib. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000161-75-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000161-75-GB</a>	A1 Falsche Population
(36)	EUCTR2017-002767-17-AT	A Phase IIIb, Single-arm, Open-label Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed non-Germline BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients who are in Complete or Partial Response Following Platinum based Chemotherapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002767-17-AT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002767-17-AT</a>	A1 Falsche Population
(37)	EUCTR2017-002767-17-BE	A Phase IIIb, Single-arm, Open-label Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed non-Germline BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients who are in Complete or Partial Response Following Platinum based Chemotherapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002767-17-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002767-17-BE</a>	A1 Falsche Population
(38)	EUCTR2017-002767-17-BG	OPINION - A Phase IIIb, Single-arm, Open-label Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed non-Germline BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients who are in Complete or Partial Response Following Platinum based Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002767-17-BG">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002767-17-BG</a>	A1 Falsche Population
(39)	EUCTR2017-002767-17-SI	Open-label phase IIIb Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Ovarian Cancer Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002767-17-SI">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002767-17-SI</a>	A1 Falsche Population
(40)	EUCTR2017-002808-28-ES	A study to examine the characteristics of patients with solid tumors who have long-term benefit from Olaparib. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002808-28-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002808-28-ES</a>	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(41)	EUCTR2017-004632-11-ES	This is a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, global study to assess the effectiveness and safety of standard of care (SoC) platinum-based chemotherapy and bevacizumab followed by maintenance therapy of bevacizumab either alone, or in combination with durvalumab, or in combination with durvalumab and olaparib in patients newly diagnosed with advanced ovarian cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004632-11-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004632-11-ES</a>	A2 Falsche Intervention
(42)	EUCTR2017-004632-11-FI	This is a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, global study to assess the effectiveness and safety of standard of care (SoC) platinum-based chemotherapy and bevacizumab followed by maintenance therapy of bevacizumab either alone, or in combination with durvalumab, or in combination with durvalumab and olaparib in patients newly diagnosed with advanced ovarian cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004632-11-FI">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004632-11-FI</a>	A2 Falsche Intervention
(43)	EUCTR2018-001660-29-NL	FAB: Functional Analysis of BRCAness. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001660-29-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001660-29-NL</a>	A1 Falsche Population
(44)	EUCTR2018-001973-25-ES	First-line chemotherapy plus pembrolizumab and olaparib for BRCA non-mutated advanced EOC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001973-25-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001973-25-ES</a>	A2 Falsche Intervention
(45)	EUCTR2018-002966-37-BE	an open explorative phase II, open label study of olaparib in the treatment of advanced cancer in patients carrying a somatic or germline mutation in a homologous recombination gene. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002966-37-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002966-37-BE</a>	A2 Falsche Intervention
(46)	EUCTR2018-003688-73-GB	A Phase 1 clinical trial to test the safety, preliminary effects of increasing doses of AZD7648 alone and in combination with other anti-cancer agents in patients with advanced cancers. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003688-73-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003688-73-GB</a>	A5 Ungeeigneter Studientyp

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(47)	EUCTR2019-003777-26-BG	Roll Over Study for Patients Who Have Completed a Previous Oncology Study with Olaparib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: Roll Over Study]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003777-26-BG">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003777-26-BG</a>	A5 Ungeeigneter Studientyp
(48)	EUCTR2019-003777-26-HU	Roll Over Study for Patients Who Have Completed a Previous Oncology Study with Olaparib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003777-26-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003777-26-HU</a>	A5 Ungeeigneter Studientyp
(49)	EUCTR2019-003777-26-PL	Roll Over Study for Patients Who Have Completed a Previous Oncology Study with Olaparib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003777-26-PL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003777-26-PL</a>	A5 Ungeeigneter Studientyp
(50)	ISRCTN38690336	Is it safe to add cediranib to weekly paclitaxel chemotherapy in women with ovarian cancer who are at risk of developing malignant bowel obstruction? ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN38690336">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN38690336</a>	A2 Falsche Intervention
(51)	JPRN-JapicCTI-101080	A Phase II Open Label Randomised Comparative Multicentre Study to Compare the Efficacy and Tolerability of Olaparib in Combination With Paclitaxel and Carboplatin Versus Paclitaxel and Carboplatin Alone in Patients With Platinum Sensitive Advanced Serous Ovarian Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-101080">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-101080</a>	A2 Falsche Intervention
(52)	JPRN-JapicCTI-132359	Phase 3 Randomised, Double Blind, Placebo Controlled Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients With a Complete or Partial Response Following Platinum Based Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132359">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132359</a>	A2 Falsche Intervention
(53)	JPRN-JapicCTI-132360	SOLO-1. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132360">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132360</a>	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(54)	JPRN-JapicCTI-173540	Olaparib Expanded Access Program for BRCA Mutated Platinum Sensitive Relapsed High Grade Epithelial Ovarian Cancer Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173540">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173540</a>	A1 Falsche Population
(55)	JPRN-JapicCTI-184036	A multi-center, phase II study of Olaparib maintenance therapy for high-grade ovarian cancer with positive biomarker by exome sequencing. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184036">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184036</a>	A2 Falsche Intervention
(56)	JPRN-JapicCTI-184212	DUO-O. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184212">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184212</a>	A2 Falsche Intervention
(57)	NCT00494442	Study to Assess the Efficacy and Safety of a PARP Inhibitor for the Treatment of BRCA-positive Advanced Ovarian Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00494442">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00494442</a>	A2 Falsche Intervention
(58)	NCT00516373	A Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of an Inhibitor of Poly ADP-Ribose Polymerase-1 (PARP). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00516373">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00516373</a>	A2 Falsche Intervention
(59)	NCT00516724	Study to Assess the Safety and Tolerability of a PARP Inhibitor in Combination With Carboplatin and/or Paclitaxel. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00516724">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00516724</a>	A2 Falsche Intervention
(60)	NCT00628251	Dose-finding Study Comparing Efficacy and Safety of a PARP Inhibitor Against Doxil in BRCA+ve Advanced Ovarian Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00628251">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00628251</a>	A1 Falsche Population
(61)	NCT00679783	Phase II Study of AZD2281 in Patients With Known BRCA Mutation Status or Recurrent High Grade Ovarian Cancer or Patients With Known BRCA Mutation Status/ Triple Neg Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00679783">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00679783</a>	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(62)	NCT01078662	Open Label Study to Assess Efficacy and Safety of Olaparib in Confirmed Genetic BRCA1 or BRCA2 Mutation Pats. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01078662">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01078662</a>	A2 Falsche Intervention
(63)	NCT01116648	Cediranib Maleate and Olaparib in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer or Recurrent Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01116648">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01116648</a>	A2 Falsche Intervention
(64)	NCT01237067	Olaparib in Combination With Carboplatin for Refractory or Recurrent Women s Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01237067">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01237067</a>	A2 Falsche Intervention
(65)	NCT01623349	Phase I Study of the Oral PI3kinase Inhibitor BKM120 or BYL719 and the Oral PARP Inhibitor Olaparib in Patients With Recurrent Triple Negative Breast Cancer or High Grade Serous Ovarian Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01623349">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01623349</a>	A2 Falsche Intervention
(66)	NCT01650376	Phase Ib Study of Olaparib Plus Weekly Carboplatin and Paclitaxel in Relapsed Ovarian Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01650376">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01650376</a>	A1 Falsche Population
(67)	NCT01661868	Olaparib for Patients With Recurrent BRCA Deficient Ovarian Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01661868">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01661868</a>	A1 Falsche Population
(68)	NCT01844986	Olaparib Maintenance Monotherapy in Patients With BRCA Mutated Ovarian Cancer Following First Line Platinum Based Chemotherapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01844986">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01844986</a>	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(69)	NCT02121990	Dose-Escalation Study of Intraperitoneal (IP) Cisplatin, IV/IP Paclitaxel, IV Bevacizumab, and Oral Olaparib for Newly Diagnosed Ovarian, Primary Peritoneal, and Fallopian Tube Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02121990">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02121990</a>	A5 Ungeeigneter Studientyp
(70)	NCT02208375	mTORC1/2 Inhibitor AZD2014 or the Oral AKT Inhibitor AZD5363 for Recurrent Endometrial and Ovarian. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02208375">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02208375</a>	A2 Falsche Intervention
(71)	NCT02264678	Ascending Doses of Ceralasertib in Combination With Chemotherapy and/or Novel Anti Cancer Agents. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02264678">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02264678</a>	A5 Ungeeigneter Studientyp
(72)	NCT02282020	Olaparib Treatment in Relapsed Germline Breast Cancer Susceptibility Gene (BRCA) Mutated Ovarian Cancer Patients Who Have Progressed at Least 6 Months After Last Platinum Treatment and Have Received at Least 2 Prior Platinum Treatments. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02282020">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02282020</a>	A1 Falsche Population
(73)	NCT02340611	A Study of Cediranib and Olaparib at the Time Ovarian Cancer Worsens on Olaparib. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02340611">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02340611</a>	A1 Falsche Population
(74)	NCT02345265	Olaparib and Cediranib Maleate in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345265">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345265</a>	A1 Falsche Population
(75)	NCT02392676	Olaparib Maintenance Treatment Versus Placebo in Patients With PSR Ovarian Cancer Who Are in CR or PR to Platinum-based Chemotherapy and Whose Tumours Carry sBRCAm or HRR-associated Genes Mutations. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02392676">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02392676</a>	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(76)	NCT02418624	Phase I of Carboplatin-Olaparib Followed by Olaparib Monotherapy in Advanced Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02418624">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02418624</a>	A2 Falsche Intervention
(77)	NCT02446600	Olaparib or Cediranib Maleate and Olaparib Compared With Standard Platinum-Based Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent Platinum-Sensitive Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02446600">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02446600</a>	A1 Falsche Population
(78)	NCT02476968	To Assess the Efficacy and Safety of Olaparib Maintenance Monotherapy in the Treatment of Ovarian Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02476968">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02476968</a>	A2 Falsche Intervention
(79)	NCT02485990	Study of Tremelimumab Alone or Combined With Olaparib for Patients With Persistent EOC (Epithelial Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Carcinoma). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02485990">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02485990</a>	A2 Falsche Intervention
(80)	NCT02489006	A Study of Olaparib Prior to Surgery and Chemotherapy in Ovarian, Primary Peritoneal, and Fallopian Tube Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02489006">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02489006</a>	A1 Falsche Population
(81)	NCT02502266	Cediranib Maleate and Olaparib or Standard Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent Platinum-Resistant or -Refractory Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02502266">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02502266</a>	A2 Falsche Intervention
(82)	NCT02571725	PARP-inhibition and CTLA-4 Blockade in BRCA-deficient Ovarian Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02571725">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02571725</a>	A1 Falsche Population
(83)	NCT02681237	A Study of Cediranib and Olaparib at Disease Worsening in Ovarian Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02681237">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02681237</a>	A1 Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(84)	NCT02684318	Study to Evaluate PM01183 in Combination With Olaparib in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684318">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684318</a>	A2 Falsche Intervention
(85)	NCT02734004	A Phase I/II Study of MEDI4736 in Combination With Olaparib in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02734004">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02734004</a>	A5 Ungeeigneter Studientyp
(86)	NCT02855697	Multi-maintenance Olaparib After Disease Recurrence in Participants With Platinum Sensitive BRCAm High Grade Serous Ovarian Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02855697">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02855697</a>	A1 Falsche Population
(87)	NCT02889900	Efficacy and Safety Study of Cediranib in Combination With Olaparib in Patients With Recurrent Platinum-Resistant Ovarian Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02889900">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02889900</a>	A1 Falsche Population
(88)	NCT02893917	Olaparib With or Without Cediranib in Treating Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02893917">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02893917</a>	A1 Falsche Population
(89)	NCT02898207	Olaparib and Onalespib in Treating Patients With Solid Tumors That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery or Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, Primary Peritoneal, or Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02898207">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02898207</a>	A2 Falsche Intervention
(90)	NCT02953457	Olaparib, Durvalumab, and Tremelimumab in Treating Patients With Recurrent or Refractory Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer With BRCA1 or BRCA2 Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02953457">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02953457</a>	A1 Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(91)	NCT02983799	Olaparib Tablets as a Treatment for Ovarian Cancer Subjects With Different HRD Tumor Status. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02983799">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02983799</a>	A1 Falsche Population
(92)	NCT03063710	Olaparib Expanded Access Program for BRCA Mutated Platinum Sensitive Relapsed High Grade Epithelial Ovarian Cancer Patients in Japan. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03063710">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03063710</a>	A1 Falsche Population
(93)	NCT03079687	Expanded Access Program for Olaparib Tablets as Maintenance Therapy in Patients With Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03079687">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03079687</a>	A2 Falsche Intervention
(94)	NCT03106987	A Study to Examine Olaparib Maintenance Retreatment in Patients With Epithelial Ovarian Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03106987">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03106987</a>	A2 Falsche Intervention
(95)	NCT03161132	Resistant Ovarian Cancer, Olaparib and Liposomal Doxorubicin. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03161132">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03161132</a>	A1 Falsche Population
(96)	NCT03162627	Selumetinib and Olaparib in Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03162627">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03162627</a>	A2 Falsche Intervention
(97)	NCT03205176	AZD5153 in Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors, Including Lymphomas. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03205176">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03205176</a>	A1 Falsche Population
(98)	NCT03278717	Study Evaluating the Efficacy of Maintenance Olaparib and Cediranib or Olaparib Alone in Ovarian Cancer Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03278717">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03278717</a>	A1 Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(99)	NCT03314740	Best Approach in Recurrent-Ovarian-Cancer-with Cediranib-Olaparib. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03314740">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03314740</a>	A1 Falsche Population
(100)	NCT03378297	IMPACT: A Randomized WOO Study of Novel Therapeutic Agents in Women Triaged to Primary Surgery for EOC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03378297">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03378297</a>	A1 Falsche Population
(101)	NCT03402841	Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed Non gBRCAm Ovarian Cancer Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03402841">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03402841</a>	A1 Falsche Population
(102)	NCT03470805	Olaparib After Response to Trabectedin-pegylated Liposomal Doxorubicin in Recurrent Ovarian Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03470805">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03470805</a>	A1 Falsche Population
(103)	NCT03534453	Olaparib Tablets Maintenance Monotherapy Ovarian Cancer Patients After Complete or Partial Response to Platinum Chemotherapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03534453">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03534453</a>	A2 Falsche Intervention
(104)	NCT03570476	Olaparib Before Surgery in Treating Participants With Localized Prostate Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03570476">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03570476</a>	A1 Falsche Population
(105)	NCT03579316	Adavosertib With or Without Olaparib in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03579316">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03579316</a>	A1 Falsche Population
(106)	NCT03660826	Olaparib and Cediranib Maleate in Treating Patients With Recurrent, Refractory, or Metastatic Endometrial Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03660826">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03660826</a>	A1 Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(107)	NCT03699449	An umbrella Study of Biomarker-driven Targeted Therapy In Patients With Platinum-resistant Recurrent Ovarian Cancer (AMBITION). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03699449">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03699449</a>	A1 Falsche Population
(108)	NCT03737643	Durvalumab Treatment in Combination With Chemotherapy and Bevacizumab, Followed by Maintenance Durvalumab, Bevacizumab and Olaparib Treatment in Advanced Ovarian Cancer Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03737643">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03737643</a>	A2 Falsche Intervention
(109)	NCT03740165	Study of Chemotherapy With Pembrolizumab (MK-3475) Followed by Maintenance With Olaparib (MK-7339) for the First-Line Treatment of Women With BRCA Non-mutated Advanced Epithelial Ovarian Cancer (EOC) (MK-7339-001/KEYLYNK-001/ENGOT-ov43/GOG-3036). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03740165">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03740165</a>	A2 Falsche Intervention
(110)	NCT03880019	Olaparib and Temozolomide in Treating Patients With Advanced, Metastatic, or Unresectable Uterine Leiomyosarcoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03880019">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03880019</a>	A1 Falsche Population
(111)	NCT03924245	Olaparib and Eutinostat in Patients With Recurrent, Platinum-Refractory, Resistant Ovarian, Primary Peritoneal, Fallopian Tube Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03924245">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03924245</a>	A1 Falsche Population
(112)	NCT03943173	Olaparib in Treating Patients With Newly Diagnosed BRCA-Mutant Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Cancer Before Surgery. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03943173">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03943173</a>	A1 Falsche Population
(113)	NCT04015739	Tri Association in Patient With Advanced Epithelial Ovarian Cancer in Relapse. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04015739">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04015739</a>	A1 Falsche Population

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(114)	NCT04034927	Testing the Addition of an Immunotherapy Drug, Tremelimumab, to the PARP Inhibition Drug, Olaparib, for Recurrent Ovarian, Fallopian Tube or Peritoneal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04034927">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04034927</a>	A1 Falsche Population
(115)	NCT04041128	PARP Inhibition During Pre-surgical Window in Breast/Ovary Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04041128">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04041128</a>	A5 Ungeeigneter Studientyp
(116)	NCT04065269	ATr Inhibitor in Combination With Olaparib in Gynaecological Cancers With ARId1A Loss or no Loss. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04065269">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04065269</a>	A2 Falsche Intervention
(117)	NCT04086485	Lu-177-DOTATATE (Lutathera) in Combination With Olaparib in Inoperable Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (GEP-NET). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04086485">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04086485</a>	A1 Falsche Population
(118)	NCT04091204	Olaparib in Patients With Recurrent Ovarian Cancer Wild Type for Germline and Somatic BRCA 1 and 2 Genes: The MITO 31 Translational Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04091204">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04091204</a>	A1 Falsche Population
(119)	NCT04152941	Real-life Data of Olaparib in Relapsed Ovarian Cancers Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04152941">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04152941</a>	A1 Falsche Population
(120)	NCT04239014	A Study to Evaluate the Effectiveness and Tolerability of a Second Maintenance Treatment in Participants With Ovarian Cancer, Who Have Previously Received Polyadenosine 5'Diphosphoribose [Poly (ADP Ribose)] Polymerase Inhibitor (PARPi) Treatment. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04239014">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04239014</a>	A2 Falsche Intervention
(121)	NCT04261465	NUVOLA TRIAL Open-label Multicentre Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04261465">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04261465</a>	A5 Ungeeigneter Studientyp

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(122)	NCT04330040	Prospective Multicentre Phase-IV Clinical Trial of Olaparib in Indian Patients With Ovarian and Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04330040">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04330040</a>	a5 Ungeeigneter Studientyp
(123)	NCT04361370	Olaparib Maintenance With Pembrolizumab & Bevacizumab in BRCA Non-mutated Patients With Platinum-sensitive Recurrent Ovarian Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04361370">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04361370</a>	a5 Ungeeigneter Studientyp
(124)	NCT04375267	<sup>177</sup> Lu-DOTA-TATE and Olaparib in Somatostatin Receptor Positive Tumours. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04375267">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04375267</a>	A5 Ungeeigneter Studientyp
(125)	NCT04377087	Delayed Initiation of Olaparib Maintenance Therapy in Platinum Sensitive Recurrent Ovarian Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04377087">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04377087</a>	A5 Ungeeigneter Studientyp
(126)	NCT04417192	Olaparib Monotherapy and Olaparib + Pembrolizumab Combination Therapy for Ovarian Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04417192">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04417192</a>	A2 Falsche Intervention
(127)	NCT04421963	Roll Over Study for Patients Who Have Completed a Previous Oncology Study With Olaparib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04421963">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04421963</a>	A5 Ungeeigneter Studientyp
(128)	NCT04532645	Olaparib Real-world Utilization and Clinical Outcomes in France, Italy, and the UK. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04532645">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04532645</a>	A5 Ungeeigneter Studientyp
(129)	NCT04538378	Olaparib (LYNPARZA) Plus Durvalumab (IMFINZI) in EGFR-Mutated Adenocarcinomas That Transform to Small Cell Lung Cancer (SCLC) and Other Neuroendocrine Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04538378">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04538378</a>	A5 Ungeeigneter Studientyp

#	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(130)	NL7569	Durvalumab and Olaparib in Metastatic or recurrent Endometrial Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL7569">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL7569</a>	A1 Falsche Population
(131)	PER-143-09	A Phase II, Open-Label, Randomised, Comparative, Multicentre Study to Compare the Efficacy and tolerability of Oral Olaparib in combination with Carboplatin and Paclitaxel Versus Carboplatin and Paclitaxel Alone in Patients with Platinum Sensitive Advanced Serous Ovarian Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-143-09">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-143-09</a>	A2 Falsche Intervention

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-83 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-83 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-83 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PAOLA-1 (D0817C00003)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie mit Olaparib+Bevacizumab als Erhaltungstherapie gegenüber Placebo+Bevacizumab bei Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadium III-IV) Ovarialkarzinom, primärem Peritonealkarzinom und/oder Eileiterkarzinom, die auf die Primärbehandlung mit Platin-Taxan-Bevacizumab-haltiger Chemotherapie angesprochen haben.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 2:1 (Olaparib:Placebo).
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Änderungen, die vor Beginn der Patientenrekrutierung vorgenommen wurden:</p> <p><b>Version 1.2 (12.03.2015)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klarstellung der Einschlusskriterien, um den Einschluss von Patientinnen mit anderem (nicht high-grade seröse oder nicht high-grade endometrioide Histologie) epitheliale, nicht muzinösem Eierstockkrebs nur bei Patientinnen mit gBRCAm zu ermöglichen</li> <li>• Klarstellung, dass die Erhebung von Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und pharmakoökonomische Informationen auf die ersten zwei Jahre der Behandlung beschränkt waren (berechnet ab dem ersten Verabreichung der Studienmedikation)</li> </ul> <p>Änderungen, die nach Beginn der Patientenrekrutierung vorgenommen wurden:</p> <p><b>Version 2.0 (14.01.2016)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumonitis wurde zur Liste der UESI hinzugefügt.</li> <li>• Klarstellung, dass Blutproben für die explorative Biomarker-Analyse nur von Patientinnen genommen werden, die in Studienzentren in Frankreich rekrutiert wurden (Amendment wurde auch in lokalem Amendment Version 3.0 in Frankreich aufgenommen)</li> </ul> <p><b>Version 3.0 (15.02.2016)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung der Auswahlkriterien, um Patientinnen mit einer IDS einzuschließen, falls sie nur zwei Zyklen Bevacizumab in Kombination mit den letzten drei Zyklen einer Platin-basierten Chemotherapie erhalten haben (anstelle der ursprünglichen Protokollvorgabe von mindestens drei Zyklen Bevacizumab in Kombination mit den drei letzten Zyklen einer Platin-basierten Chemotherapie) und um klarzustellen, dass Patientinnen,</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>die eine stabile Dosis oraler Antikoagulanzen erhalten, für die Studie rekrutiert werden können.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des CT/MRT-Zeitplans, um die Sammlung von Daten für mindestens 42 Monate oder bis zu dem Datum, an dem die Gesamtzahl der PFS-Ereignisse erreicht ist, vorzuschreiben</li> </ul> <p><b>Version 4.0 (06.01.2017)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhöhung der Anzahl randomisierter Patientinnen von 612 auf 762 und eine Verlängerung der Rekrutierungsphase von 18 auf 24 Monate</li> <li>• Hinzufügen eines exploratorischen Ziels: Untersuchung der Zeit bis zur nächsten schweren Toxizität (Grad 4 Neutropenie mit einer Dauer von &gt;7 Tagen, Grad <math>\geq 3</math> febrile Neutropenie, Grad 4 Thrombozytopenie mit Blutung oder Thrombozytentransfusion, Grad <math>\geq 3</math> nicht hämatologische Toxizität) in beiden Armen</li> <li>• Änderung der Leitlinien für die Behandlung von UE Anämie (nur die Behandlung mit Olaparib oder Placebo sollte unterbrochen werden, bis die Hämoglobinwerte auf <math>\geq 10</math> g/dl anstiegen).</li> <li>• Änderung des Sponsornamens von ARCAGY GINECO bis ARCAGY Research.</li> </ul> <p><b>Version 5.0 (22.12.2017)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Streichung der geplanten Interimanalyse zur Wirksamkeit (nach 229 PFS-Ereignissen)</li> <li>• Änderung der Häufigkeit hämatologischer Tests während des 6. bis 12. Studienmonats</li> </ul> <p><b>Version 6.0 (03.10.2018)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erweiterung des explorativen Zieles, zur Untersuchung der präspezifizierten Subgruppenanalysen der Wirksamkeit, um klinische Merkmale und den HRD-Status einzubeziehen</li> <li>• Klarstellung, dass die Behandlung mit Olaparib oder Placebo nach 2 Jahren der Exposition gestoppt werden sollte, es sei denn, der Prüfarzt war der Ansicht, dass die Patientin durch eine Verlängerung der experimentellen Behandlung einen klinischen Nutzen erzielen könnte</li> <li>• Klarstellung, dass eine explorative Analyse der Wirksamkeit (PFS und OS) nach Region (Europa vs. Japan) durchgeführt werden soll. Anmerkung: Die japanische Kohorte sollte per Protokoll in die FAS aufgenommen werden.</li> </ul> <p><b>Version 7.0 (28.02.2019)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung der statistischen Methodik, um gleichzeitig mit der PFS-Analyse eine Interimanalyse von PFS2 und OS durchzuführen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinzufügen von Visiten während des Follow-up der Patientinnen</li> <li>• Hinzufügung einer Klarstellung für die Definition eines SUE (Ausschluss geplanter Krankenhausaufenthalte oder Krankenhausaufenthalten ohne andere damit verbundene Kriterien eines SUE)</li> <li>• Hinzufügung von Details bezüglich der Datenschutzmethodik</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Weibliche Patienten mit Alter <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>2. Unterschriebene Einverständniserklärung und Patientin war willig und fähig dem Behandlungsplan und den Studienabläufen Folge zu leisten.</li> <li>3. Patientin mit einem neu diagnostizierten <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ovarialkarzinom, primären Peritonealkarzinom und/oder Eileiterkarzinom</li> <li>• histologisch bestätigtem <ul style="list-style-type: none"> <li>○ high-grade serösem</li> <li>○ high-grade endometrioidem</li> <li>○ oder anderem epitheliale, nicht muzinösem Eierstockkrebs bei einer Patientin mit Keimbahnmutation in BRCA1 oder 2</li> </ul> </li> <li>• im fortgeschrittenen Stadium: FIGO-Klasse IIIB, IIIC oder IV nach FIGO-Klassifikation 1988</li> </ul> </li> <li>4. Patientinnen mit einer abgeschlossenen Erstlinienbehandlung mit einer Platin-/Taxan-haltigen Chemotherapie vor der Randomisierung <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Platin-/Taxan-haltige Chemotherapie musste mindestens aus 6 und durfte maximal aus 9 Behandlungszyklen bestanden haben. Falls die Platin-haltige Chemotherapie aufgrund von Toxizitäten, welche mit der Platin-/Taxan-haltigen Chemotherapie in Verbindung stehen, abgebrochen wurde, mussten Patientinnen mindestens 4 Zyklen der Platin-haltigen Chemotherapie erhalten haben.</li> <li>• Intravenöse, intraperitoneale oder neoadjuvante Chemotherapie auf Platinbasis ist erlaubt; für wöchentliche Therapie werden drei Wochen als ein Zyklus betrachtet. Intervalloperation ist erlaubt.</li> </ul> </li> </ol>

		<ol style="list-style-type: none"> <li>5. Patientinnen mit einer abgeschlossenen Erstlinienbehandlung mit einer Platin-/Taxan-haltigen Chemotherapie vor der Randomisierung</li> <li>6. Patientinnen mussten vor der Randomisierung mindestens 3 Zyklen Bevacizumab in Kombination mit den 3 letzten Zyklen der Platin-basierten Chemotherapie, erhalten haben. Nur im Falle einer Intervalloperation ist es erlaubt, nur 2 Zyklen Bevacizumab in Kombination mit den letzten 3 Zyklen der Platin-basierten Chemotherapie, erhalten zu haben. Die Bevacizumab-Behandlung sollte in einer Dosis von 15mg/kg q3 Wochen bis zu insgesamt 15 Monaten verabreicht werden.</li> <li>7. Die Patientin muss mindestens 3 Wochen und nicht mehr als 9 Wochen nach der letzten Chemotherapie randomisiert werden (letzte Dosis ist der Tag der letzten Infusion) und alle wichtigen Toxizitäten aus der vorangegangenen Chemotherapie müssen zu CTCAE-Grad 1 oder besser aufgelöst sein (ausgenommen Alopezie und periphere Neuropathie).</li> <li>8. Patientinnen mussten normale Organ- und Knochenmarksfunktionen aufweisen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämoglobin <math>\geq 10,0</math> g/dl</li> <li>• Absolute Neutrophilenzahl <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math></li> <li>• Anzahl Blutplättchen <math>\geq 100 \times 10^9/l</math></li> <li>• Gesamt Bilirubin <math>\leq 1,5 \times</math> institutionelles ULN</li> <li>• AST/SGOT und ALT/SGPT <math>\leq 2,5 \times</math> ULN außer es sind Lebermetastasen vorhanden, in welchem Fall die Werte <math>\leq 5 \times</math> ULN sein müssen</li> <li>• Serumkreatinin <math>\leq 1,5 \times</math> institutionelles ULN und Kreatinin-Clearance <math>&gt; 50</math> ml/min</li> <li>• Patientin, die keine gerinnungshemmenden Medikamente erhält und eine INR <math>\leq 1,5</math> und eine aPTT <math>\leq 1,5 \times</math> ULN hat. Die Verwendung von voll dosierten oralen oder parenteralen Antikoagulanzen ist erlaubt, solange das INR oder aPTT innerhalb der therapeutischen Grenzen (nach dem medizinischen Standard des Studienzentrums). Wenn die Patientin oral mit Antikoagulanzen behandelt wird, muss für mindestens zwei Wochen vor der Randomisierung die Dosis stabil sein.</li> <li>• Urinmeßstab für Proteinurie <math>&lt; 2+</math>. Wenn der Urin-Messstab <math>\geq 2+</math> ist, muss der 24-Stunden-Urin <math>&lt; 1</math> g Protein innerhalb von 24 Stunden sein</li> <li>• Normaler Blutdruck oder angemessen behandelte und kontrollierte Hypertonie (Systolischer Blutdruck <math>\leq 140</math> mmHg und/oder diastolischer BP <math>\leq 90</math> mmHg).</li> </ul> </li> <li>9. ECOG-PS 0 oder 1</li> <li>10. Eine formalinfixierte und paraffineingebettete Tumorprobe vom primären Karzinom musste zur</li> </ol>
--	--	---

		<p>zentralen BRCA-Testung vorliegen und die Ergebnisse müssen vor der Stratifizierung vorhanden sein</p> <p>11. Postmenopausal oder Nachweis eines nicht gebärfähigen Status vor Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation</p> <p>12. <u>Nur für Frankreich:</u> In Frankreich kann eine Patientin nur randomisiert werden, wenn diese sozialversichert oder anderweitig berechtigt ist, die Leistungen einer Sozialversicherung in Anspruch zu nehmen</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nicht epithelialer Tumorursprung des Eierstocks, der Eileiter oder des Bauchfells (d. h. Keimzelltumore)</li> <li>2. Ovarialtumoren mit geringem malignem Potential (z. B. Borderline-Tumoren) oder Schleimhautkarzinom.</li> <li>3. Patientinnen mit simultanem primärem endometrialem Karzinom außer beide der folgenden Kriterien trafen zu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stadium &lt;2</li> <li>• &lt;60 Jahre zur Zeit der Diagnosestellung eines Endometriumkarzinoms im Stadium IA oder IB Grad 1 oder 2 oder eines endometrioiden Adenokarzinoms im Stadium IA Grad 3 ODER ≥60 Jahre alt zur Zeit der Diagnosestellung eines Endometriumkarzinoms im Stadium IA Grad 1 oder Grad 2 eines endometrioiden Adenokarzinoms. Patientinnen mit serösem oder klarzelligem Adenokarzinom oder Karzinosarkom des Endometriums waren nicht geeignet.</li> </ul> </li> <li>4. Andere maligne Erkrankungen innerhalb der letzten 5 Jahre, ausgenommen: adäquat behandelte weißer Hautkrebs, kurativ behandeltes in situ Karzinom des Gebärmutterhalses, duktales Karzinom in situ. Patientin mit einer Anamnese einer lokalisierten Malignität, die vor mehr als 5 Jahren diagnostiziert wurde, kann in Frage kommen, vorausgesetzt, sie hat ihre adjuvante systemische Therapie vor der Randomisierung abgeschlossen und es traten keine Rezidive oder Metastasen auf. Patientin mit einer Vorgeschichte von primärem dreifach negativem Brustkrebs kann in Frage kommen, vorausgesetzt ihre Krebsbehandlung wurde vor mehr als 3 Jahren abgeschlossen und sie blieb krankheitsfrei bis zu Studienbeginn.</li> <li>5. Patientinnen mit myelodysplastischem Syndrom/akuter myeloischer Leukämie</li> <li>6. Patientinnen, die seit mindestens einem Zyklus eine Verzögerung &gt;2 Wochen haben, aufgrund andauernder hämatologischer Erholung während der Erstlinien-Chemotherapie.</li> <li>7. Patientinnen, die innerhalb von 6 Wochen vor der Studienbehandlung eine Strahlentherapie erhielten.</li> <li>8. Große Operation innerhalb von 4 Wochen vor dem Start der Studienbehandlung; Patientinnen mussten sich von jeglichen Auswirkungen der großen Operation erholt haben.</li> </ol>
--	--	---

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>9. Frühere allogene Knochenmarkstransplantation</p> <p>10. Jegliche vorherige Behandlung mit einem PARP-Inhibitor, einschließlich Olaparib.</p> <p>11. Verabreichung anderer Chemotherapeutika, jeder anderen Krebstherapie oder anti-neoplastischer Medikamente, Hormontherapie oder gleichzeitige Strahlentherapie während der Behandlungsphase (Hormonersatz-Therapie ist ebenso zulässig wie steroidale Antiemetika).</p> <p>12. Aktuelle oder kürzlich (innerhalb von 10 Tagen vor der Randomisierung) erfolgte regelmäßige Einnahme von Aspirin &gt;325 mg/Tag.</p> <p>13. Begleitende Anwendung von bekannten potenten CYP3A4-Hemmern wie Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Indinavir, Saquinavir, Telithromycin, Clarithromycin und Nelfinavir</p> <p>14. Vorgeschichte einer hypertensiven Krise (CTCAE-Grad 4) oder einer hypertensiven Enzephalopathie</p> <p>15. Klinisch signifikante (z. B. aktive) Herz-Kreislauf-Erkrankungen, einschließlich</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris innerhalb ≤6 Monate vor Randomisierung,</li> <li>• Kongestive Herzinsuffizienz Grad ≥2 New York Heart Association (NYHA)</li> <li>• Schlecht kontrollierte Herzrhythmusstörungen trotz Medikation (Patientinnen mit frequenzkontrolliertem Vorhofflimmern sind geeignet), oder jeder klinisch signifikante abnorme Befund im Ruhe-EKG</li> <li>• Periphere Gefäßerkrankung Grad ≥3 (z. B. symptomatisch und die Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) beeinträchtigend, die rehabilitative Therapiemaßnahmen erfordern).</li> </ul> <p>16. Vorheriger zerebrovaskulärer Unfall (CVA), vorübergehende ischämische Attacke (TIA) oder Subarachnoidalblutung (SAH) innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung.</p> <p>17. Vorgeschichte oder Hinweise auf hämorrhagische Störungen innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung.</p> <p>18. Nachweis einer Blutungsdiathese oder einer signifikanten Koagulopathie (bei fehlender Gerinnung).</p> <p>19. Vorgeschichte oder klinischer Verdacht auf Hirnmetastasen oder Kompression des Rückenmarks. Bei Verdacht auf Hirnmetastasen ist ein CT/MRI des Gehirns notwendig (innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung). Bei Verdacht auf Metastasen im Rückenmark ist eine MRT der Wirbelsäule notwendig (innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung).</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>20. Vorgeschichte oder Nachweis bei neurologischer Untersuchung einer Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS), es sei denn angemessen mit der medizinischen Standardtherapie behandelt worden (z. B. unkontrollierte Krampfanfälle).</p> <p>21. Signifikante traumatische Verletzung innerhalb 4 Wochen vor der Randomisierung.</p> <p>22. Nicht heilende Wunde, aktives Ulkus oder Knochenbruch. Patientinnen mit granulierenden Inzisionen, die beim zweiten Versuch heilen ohne Anzeichen einer Gesichtsdehiszenz oder Infektion, sind geeignet, aber es ist eine 3-wöchentliche Prüfung der Wunden erforderlich.</p> <p>23. Vorgeschichte einer durch die VEGF-Therapie bedingten Bauchfistel oder einer gastrointestinalen Perforation oder einer aktiven gastrointestinalen Blutung innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Studienbehandlung.</p> <p>24. Derzeitige, klinisch relevante Darmverschlüsse, einschließlich subokklusiver Erkrankungen, in Verbindung mit der zugrunde liegende Krankheit.</p> <p>25. Patientin mit Anzeichen für freie Luft im Bauchraum, die nicht durch eine Parazentese oder einen kürzlich erfolgten chirurgischen Eingriff erklärt werden kann.</p> <p>26. Nachweis einer anderen Krankheit, einer Stoffwechselstörung, eines körperlichen Untersuchungsbefundes oder eines Laborbefundes, welcher zu einem begründeten Verdacht führt, dass der Gebrauch eines Prüfpräparats kontraindiziert ist oder die Patientinnen einem hohen Risiko für behandlungsbedingte Komplikationen aussetzt.</p> <p>27. Schwangere oder stillende Frau.</p> <p>28. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einem Prüfpräparat während der Chemotherapie unmittelbar vor der Randomisierung.</p> <p>29. Patientin, die nicht in der Lage ist, oral verabreichte Medikamente zu schlucken, und Patientin mit gastrointestinalen Störungen, welche wahrscheinlich die Absorption der Studienmedikation beeinträchtigen.</p> <p>30. Patientin mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegen Olaparib oder einem Bestandteil des Prüfpräparats.</p> <p>31. Immungeschwächte Patientin, z. B. mit bekannter aktiver Hepatitis (d. h. Hepatitis B oder C) aufgrund des Risikos von der Übertragung der Infektion durch Blut oder andere Körperflüssigkeiten, oder Patientinnen, von denen bekannt ist, dass sie serologisch positiv für das menschliche Immunschwäche-Virus (HIV) sind.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 137 Zentren in 11 Ländern: Österreich (6), Belgien (3), Dänemark (1), Finnland (2), Frankreich und Monaco (44), Deutschland (51), Italien (9), Japan (7), Spanien (13) und Schweden (1)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>Olaparib/Bevacizumab-Arm:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Olaparib 300 mg zweimal täglich, oral</li> <li>• Bevacizumab 15 mg/kg an Tag 1 und dann alle 3 Wochen für eine Gesamtdauer von 15 Monate/ 22 Zyklen (inklusive Kombination mit platin-basierter Chemotherapie)</li> </ul> <p><b>Placebo/Bevacizumab-Arm:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo 300 mg zweimal täglich, oral</li> <li>• Bevacizumab 15 mg/kg an Tag1 und dann alle 3 Wochen für eine Gesamtdauer von 15 Monaten/ 22 Zyklen (inklusive Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie)</li> </ul> <p><b>Vortherapie:</b></p> <p>Die Patientinnen mussten mindestens 6 und maximal 9 Zyklen einer Erstlinien-Chemotherapie auf Platin-Taxan-Basis abgeschlossen haben, darunter mindestens 3 Zyklen Bevacizumab in Kombination mit den 3 letzten Zyklen der Chemotherapie. Gemäß Protokoll Version 3.0 durften Patientinnen mit IDS auch nur 2 Zyklen Bevacizumab in Kombination mit den 3 letzten Zyklen der Chemotherapie erhalten haben. Wenn die Platin-basierte Therapie aufgrund einer nicht hämatologischen Toxizität, die speziell mit dem Platin-Regimen zusammenhängt (d. h. Neurotoxizität, Überempfindlichkeit usw.), vorzeitig abgebrochen wurde, mussten die Patientinnen mindestens 4 Zyklen des Platin-Regimes erhalten haben. Es gab kein separates Kriterium für die Anzahl der Taxan-Zyklen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäre Zielkriterien:</u></p> <p>Das primäre Ziel dieser Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit anhand des progressionsfreien Überlebens (PFS, Prüfarzt-beurteilt mittels modifizierter RECIST-Version 1.1) einer Erhaltungstherapie mit Olaparib gegenüber Placebo sowie einer geplanten Bevacizumab-Hintergrundbehandlung von 15 Monaten während der Erhaltungsphase bei erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom welche ein klinisch vollständiges oder partielles Ansprechen nach einer Platin-basierter Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab hatten.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Sekundäre Zielkriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der Wirksamkeit durch Zeit bis zur frühesten Progression (per RECIST oder CA-125) oder Tod, Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST), Zeit bis zur zweiten Progression (PFS2) Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST) und Gesamtüberleben</li> <li>• Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit der Erhaltungstherapie mit Olaparib im Vergleich zu Placebo</li> <li>• Auswirkungen der Olaparib-Therapie gegenüber Placebo auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und patientenberichteten Endpunkte (gemessen mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OC28 und EQ-5D-5L)</li> <li>• Bewertung der Auswirkungen der Behandlung und Erkrankung auf das Gesundheitssystem</li> </ul>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<b>Version 2.0 (14.01.2016)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumonitis wurde zur Liste der UESI hinzugefügt. Begründung: Pneumonitis wurde irrtümlich nicht in der Liste der UESIs berücksichtigt.</li> </ul> <b>Version 4.0 (06.01.2017)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinzufügen eines exploratorischen Ziels: Untersuchung der Zeit bis zur nächsten schweren Toxizität (Grad 4 Neutropenie mit einer Dauer von &gt;7 Tagen, Grad <math>\geq 3</math> febrile Neutropenie, Grad 4 Thrombozytopenie mit Blutung oder Thrombozytentransfusion, Grad <math>\geq 3</math> nicht hämatologische Toxizität) in beiden Armen. Begründung: Untersuchung, ob Olaparib im Vergleich zu Placebo das Auftreten einer schweren Toxizität während der Studie und der Folgetherapie verzögern kann.</li> </ul> <b>Version 6.0 (03.10.2018)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erweiterung des explorativen Zieles, zur Untersuchung der präspezifizierten Subgruppenanalysen der Wirksamkeit, um klinische Merkmale und den HRD-Status einzubeziehen. Begründung: Neue Daten aus der NOVA-Studie zeigen unterschiedlichen Nutzen in der Wirksamkeit von PARP-Inhibitoren bzgl. verschiedener HRD-Subgruppen</li> <li>• Klarstellung, dass eine explorative Analyse der Wirksamkeit (PFS und OS) nach Region (Europa vs. Japan) durchgeführt werden soll. Anmerkung: Die japanische Kohorte sollte per Protokoll in die FAS aufgenommen werden. Begründung: Eine Analyse nach Regionen war ursprünglich nicht geplant, wurde aber später als sinnvoll erachtet.</li> </ul>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Der primäre Endpunkt der Studie war das PFS. Insgesamt würden 458 PFS-Ereignisse in der Studie eine Power von mindestens 80% haben, um ein statistisch signifikantes PFS für einen zweiseitigen Test mit $\alpha=0,05$ zu zeigen, wenn der angenommene wahre Behandlungseffekt ein HR=0,75 aufweist; Dies ist gleichbedeutend mit einer medianen

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Verlängerung des PFS um 21,1 Monate im Vergleich zu einem medianen PFS unter Placebo von 15,8 Monaten. Es war geplant ungefähr 762 Patientinnen zu rekrutieren, sowie 24 zusätzliche Patientinnen in Japan.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für PFS war keine Interimanalyse geplant. Für PFS2 ist eine Interimanalyse zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse geplant. Die finale PFS2-Analyse ist bei einer Datenreife von ca. 53% geplant (ca. 411 Ereignisse) oder spätestens 1 Jahr nach der PFS-Analyse, abhängig davon was zuerst zutrifft. Falls für PFS2 statistische Signifikanz gezeigt wurde (Interimanalyse oder finale Analyse), soll eine Interimanalyse für OS stattfinden. Die finale OS-Analyse ist bei einer Datenreife von ca. 60% geplant oder 3 Jahre nach der PFS-Analyse, abhängig davon was zuerst zutrifft.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrales Randomisierungssystem mit IVRS/IWRS
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung (NED [PDS]: Keine nachweisbare Erkrankung nach makroskopischer Kompletresektion durch Primäroperation (PDS) versus NED/CR [IDS]: Keine nachweisbare Erkrankung/vollständiges Ansprechen nach makroskopischer Kompletresektion durch Intervalloperation (IDS) versus NED/CR [Chemo]: Keine nachweisbare Erkrankung/vollständiges Ansprechen nach unvollständiger Resektion (nach entweder PDS oder IDS) oder keine Operation) versus PR: Partielles Ansprechen) und dem tBRCA-Status vor Randomisierung (tBRCA mutiert versus nicht tBRCA mutiert).
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Das Studienmedikament ist durch eine einmalige ID-Nummer gekennzeichnet, welche mit dem Randomisierungsschema verknüpft ist. Das Studienmedikament und Placebo haben optisch identische Tabletten und Verpackungen, um die Geheimhaltung zu garantieren.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die	Der Prüfarzt kontaktiert das IVRS/IWRS Zentrale Randomisierungssystem.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das Studienmedikament und Placebo waren optisch identisch (Tabletten und Verpackungen).
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Analysepopulation</b> Alle Wirksamkeitsanalysen wurden auf Basis der ITT-Population durchgeführt.</p> <p><u>Full-Analysis-Set (FAS):</u> Diese Population beinhaltet alle Patientinnen, die randomisiert wurden. Diese werden entsprechend der randomisierten Gruppe analysiert, unabhängig davon, ob sie die Studienbehandlung erhalten haben. Das FAS wurde für die Analysen aller Wirksamkeits- und PRO-Endpunkte verwendet.</p> <p><u>Safety-Analysis-Set:</u> Alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patientinnen in die Behandlungsgruppen entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation. Das Safety-Analysis-Set wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse verwendet.</p> <p><u>Analyse des primären Endpunktes:</u> Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der vor Randomisierung und der tBRCA-Status vor Randomisierung. Diese Analysen werden durchgeführt, wenn ungefähr 411 Ereignisse aufgetreten sind. Außerdem werden zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse Sensitivitätsanalysen durchgeführt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Analyse der sekundären, explorativen und Sicherheits-Endpunkte:</u></p> <p>Analysen zu OS, PFS2, TFST und TSST werden mit den gleichen Methoden durchgeführt wie das primäre Zielkriterium. EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28 und EQ-5D VAS werden mittels eines MMRM mit unstrukturierter Kovarianz-Struktur analysiert.</p> <p>Um die Art der Vorteile der Olaparib-Erhaltungsmonotherapie zu beschreiben, werden PFS, PFS2, TFST, TSST und TDT anhand eines zweiseitigen Tests mit Signifikanzlevel von 5% getestet. Um den Fehler 1. Art zu kontrollieren, wird ein multiples Testverfahren angewandt, wobei das PFS mit voller Testmasse als erstes getestet wird, PFS2 wird getestet, falls die Nullhypothese für das PFS abgelehnt wird und das OS wird nur getestet, falls statistische Signifikanz für PFS und PFS2 gezeigt werden kann.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen bezüglich des PFS werden für folgende Subgruppen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung (NED [PDS] vs. NED/CR [IDS] vs. NED/CR [Chemo] vs. PR)</li> <li>• tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung (tBRCA mutiert vs. nicht tBRCA mutiert)</li> <li>• Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung (per eCRF)</li> <li>• tBRCAm-Status (per eCRF) vor Randomisierung</li> <li>• Alter bei Randomisierung (&lt;65 vs. ≥65)</li> <li>• FIGO-Stadien (Stadium III vs. Stadium IV)</li> <li>• Histologisches Grading (high-grade vs. low-grade)</li> <li>• ECOG-PS zu Baseline (0 vs. 1)</li> <li>• Baseline-CA-125-Wert (≤ULN vs. &gt;ULN)</li> <li>• Resterkrankung nach Operation (makroskopische Resterkrankung vs. keine makroskopische Resterkrankung)</li> <li>• Zeitpunkt der Operation (PDS vs. IDS)</li> <li>• Myriad tBRCA-Status (tBRCAm vs. nicht tBRCAm)</li> <li>• Myriad HRRm-Status einschließlich Myriad tBRCAm (HRRm vs. nicht HRRm)</li> <li>• Myriad HRD-Status mit cut-off 42 (HRD[42] positiv vs. HRD[42] negativ)</li> <li>• Myriad HRD-Status mit cut-off 33 (HRD[33] positiv vs. HRD[33] negativ)</li> <li>• Myriad HRD- deficiency Status mit cut-off 42 (tBRCA/HRRm/HRD[42] positiv vs. tBRCA/HRRm/HRD[42] negativ)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Myriad HRD- deficiency Status mit cut-off 33 (tBRCA/HRRm/HRD[42] positiv vs. tBRCA/HRRm/HRD[42] negativ)</li> <li>• HRR assoziiert ohne Myriad tBRCAm (HRRm vs. nicht-HRRm ohne Myriad tBRCAm-Patientinnen)</li> <li>• Myriad HRD-Status mit cut-off 42 ohne Myriad tBRCAm (HRD[42] positiv vs. HRD[42] negativ ohne Myriad tBRCAm-Patientinnen)</li> <li>• Myriad HRD-Status mit cut-off 33 ohne Myriad tBRCAm (HRD[33] positiv vs. HRD[33] negativ ohne Myriad tBRCAm-Patientinnen)</li> <li>• Somatischer/Keimbahn BRCA-Status (sBRCAm vs. gBRCAm vs. nicht BRCAm)</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Olaparib-Gruppe:</u> a) 537 b) 535 c) 537  <u>Placebo-Gruppe:</u> a) 269 b) 267 c) 269
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<u>Registrierung der ersten Patientin:</u> 10.07.2015 <u>Data Cut-off:</u> 22.03.2020
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<p><b>a: nach CONSORT 2010.</b></p> <p>ADL: Aktivitäten des täglichen Lebens, ALT: Alanin-Aminotransferase, aPTT: Aktivierte Partielle Thromboplastinzeit, AST: Aspartat-Aminotransferase, BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, BRCAm: BRCA-Mutation, CA-125: Cancer-Antigen 125, CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials, CR: Vollständiges Ansprechen, CT: Computertomografie, CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse, CVA: Zerebrovaskulärer Unfall, CYP3A4: Cytochrom P450 Enzym 3A4, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, eCRF: Elektronische Case Report Form, EKG: Elektrokardiogramm, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EQ-5D: EuroQoL(European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, EQ-5D-5L: Fünfstufige Skala des EQ-5D, FAS: Full-Analysis-Set, FIGO: Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtshilfe, gBRCA: Keimbahn-BRCA, gBRCAm: In der Keimbahn vorliegende BRCA-Mutation – Status mutiert, HIV: Humanes Immundefizienzvirus, HR: Hazard Ratio, HRD: Homologe Rekombinationsdefizienz, HRR: Homologe Rekombinationsreparatur, HRRm: Homologe Rekombinationsreparatur – Status mutiert, IDS: Intervalloperation, INR: International Normalized Ratio, ITT: Intention to Treat, IVRS: Interaktives Sprachdialogsystem, IWRS: Interactive Web Response System, KI: Konfidenzintervall, MMRM: Mixed Model for Repeated Measures, MRI: Magnetische Resonanzabbildung, MRT: Magnetresonanztomografie, NED: Kein nachweisbarer Tumor, NYHA: New-York-Heart-Association, OS: Gesamtüberleben, PARP: Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase, PDS: Primäroperation, PFS: Progressionsfreies Überleben, PFS2: Progressionsfreies Überleben 2, PR: Partielles Ansprechen, PRO: Patientenberichteter Endpunkt, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire and Ovarian Cancer Module, RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, SAH: Subarachnoidalblutung, SGOT: Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, SGPT: Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, sBRCA: BRCA somatisch, sBRCAm: Somatische BRCA-Mutation – Status mutiert, tBRCA: Tumor-BRCA, tBRCAm: Tumor-BRCA – Status mutiert, TDT: Zeit bis zum Therapieabbruch oder Tod, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie, TIA: Vorübergehende ischämische Attacke, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie, UE: Unerwünschtes Ereignis, UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse, ULN: Oberer Normwertbereich, VAS: Visuelle Analogskala, VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor, vs.: Versus, ZNS: Zentralnervensystem</p>		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

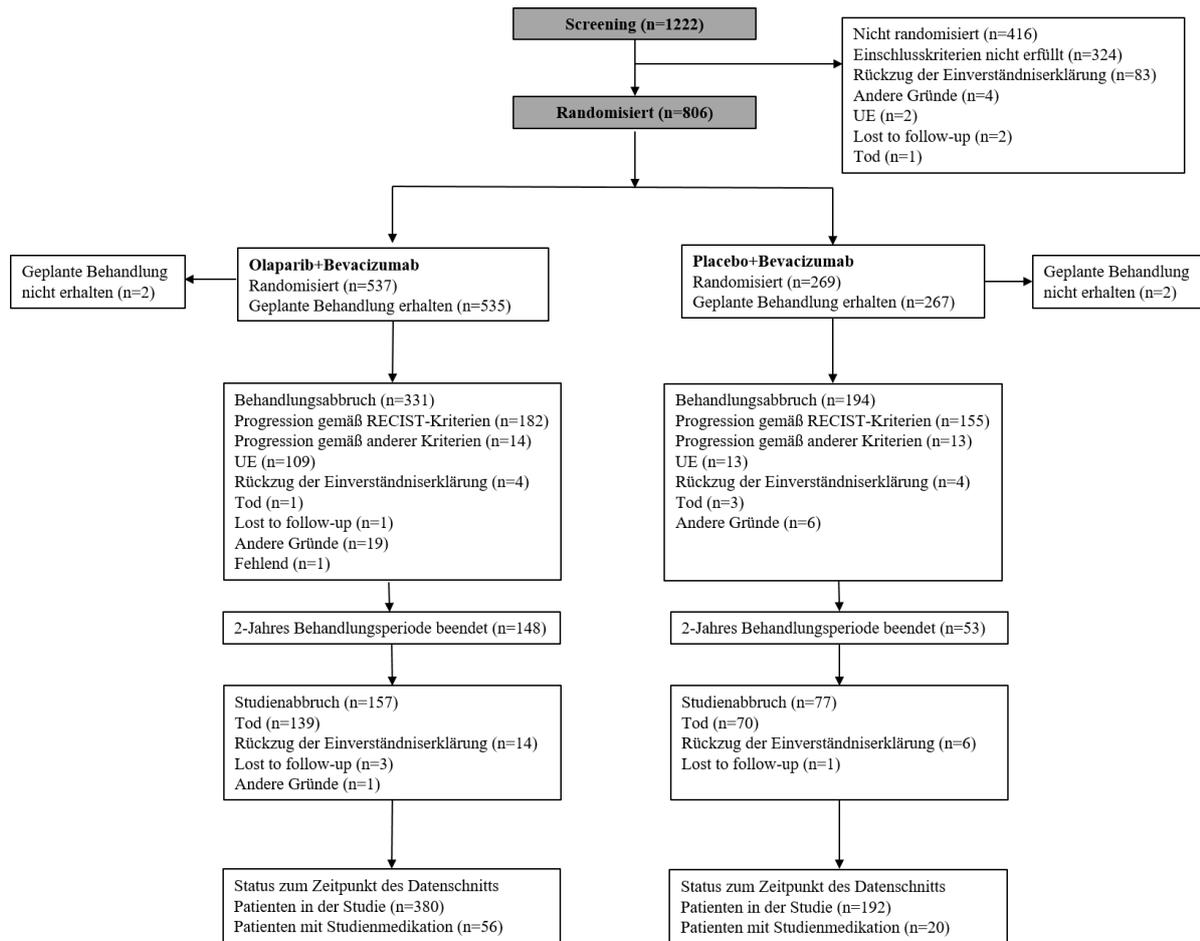


Abbildung 109: Flow-Chart der Studie PAOLA-1 (Datenschnitt: 22.03.2019)

n: Anzahl an Patientinnen, UE: Unerwünschtes Ereignis

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-84 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PAOLA-1 (D0817C00003)

**Studie: PAOLA-1****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Olaparib vs. Placebo in Patients with Advanced FIGO Stage IIIB – IV High Grade Serous or Endometrioid Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer treated with standard First Line Treatment, Combining Platinum-Taxane Chemotherapy and Bevacizumab Concurrent with Chemotherapy and in Maintenance (PAOLA-1)	CSR
Statistischer Analyseplan	SAP
Klinisches Studienprotokoll	CSP

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja**  Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein**  Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

\_\_\_\_\_  
 Computergenerierte Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe.  
 \_\_\_\_\_

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**  **unklar**  **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**  **unklar**  **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie PAOLA-1 handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfarzte als auch die Patientinnen waren verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie PAOLA-1 handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfarzte als auch die Patientinnen waren verblindet.

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie erfolgte randomisiert mit verdeckter Gruppenzuteilung. Es erfolgt eine Verblindung der Studientherapie für die Patientinnen und für die Prüfarzte. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung, und weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie PAOLA-1 handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfarzte als auch die Patientinnen waren verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie PAOLA-1 handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüferärzte als auch die Patientinnen waren verblindet. Die Analyse des Gesamtüberlebens wurde auf Basis der ITT-Population (Full-Analysis-Set; Patientinnen mit positivem HRD-Status) berechnet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Unter Einbezug aller angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: PFS/Rezidive****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie PAOLA-1 handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüferärzte als auch die Patientinnen waren verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse der Endpunkte basiert auf der Teilpopulation der ITT-Population, welche nach der kurativ intendierten Primärtherapie aus Operation und Platin-basierter Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab vor Randomisierung tumorfrei waren.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie PAOLA-1 handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfer\*innen als auch die Patientinnen waren verblindet. Die Analyse des PFS bzw. der Rezidive wurde auf Basis der ITT-Population (PFS: Full-Analysis-Set, Patientinnen mit positivem HRD-Status; Rezidive: Teilpopulation des FAS (Olaparib+Bevacizumab-Arm 80,8% (206 von 255); Placebo+Bevacizumab-Arm 80,3% (106 von 132)), welche nach der kurativ intendierten Primärtherapie aus Operation und Platin-basierter Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab zum Screening ein vollständiges Ansprechen hatten und somit keine nachweisbar bestehende Tumorerkrankung.) berechnet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Unter Einbezug aller angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie PAOLA-1 handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfer\*innen als auch die Patientinnen waren verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PAOLA-1 handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüferärzte als auch die Patientinnen waren verblindet. Die Analyse des PFS2 wurde auf Basis der ITT-Population (Full-Analysis-Set; Patientinnen mit positivem HRD-Status) berechnet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Unter Einbezug aller angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

**Endpunkt: Zeit bis zur Folgetherapie (TFST)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PAOLA-1 handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüferärzte als auch die Patientinnen waren verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PAOLA-1 handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüferärzte als auch die Patientinnen waren verblindet. Die Analyse der TFST wurde auf Basis der ITT-Population (Full-Analysis-Set; Patientinnen mit positivem HRD-Status) berechnet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Unter Einbezug aller angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

**Endpunkt: Zeit bis zur Folgetherapie (TSST)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PAOLA-1 handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüferärzte als auch die Patientinnen waren verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PAOLA-1 handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüferärzte als auch die Patientinnen waren verblindet. Die Analyse der TSST wurde auf Basis der ITT-Population (Full-Analysis-Set; Patientinnen mit positivem HRD-Status) berechnet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Unter Einbezug aller angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

**Endpunkt: patientenberichtete Morbidität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PAOLA-1 handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüferärzte als auch die Patientinnen waren verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PAOLA-1 handelt es sich um verblindete Studie, sowohl die Prüferärzte als auch die Patientinnen waren verblindet. Die Analyse der patientenberichteten Morbidität wurde auf Basis der ITT-Population (Full-Analysis-Set; Patientinnen mit positivem HRD-Status) berechnet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Unter Einbezug aller angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

**Endpunkt: patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PAOLA-1 handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüferärzte als auch die Patientinnen waren verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie PAOLA-1 handelt es sich um verblindete Studie, sowohl die Prüferärzte als auch die Patientinnen waren verblindet. Die Analyse der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde auf Basis der ITT-Population (Full-Analysis-Set; Patientinnen mit positivem HRD-Status) berechnet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Unter Einbezug aller angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie PAOLA-1 handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüferärzte als auch die Patientinnen waren verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Als sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte sind für die Analysen der UE die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten zu nennen, während derer UE einheitlich erfasst wurden. Diese wurden bei der Auswertung anhand der unterschiedlichen Operationalisierungen berücksichtigt.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie PAOLA-1 handelt es sich um verblindete Studie, sowohl die Prüfer als auch die Patientinnen waren verblindet. Die Analyse der UE wurde auf Basis des Safety-Analysis-Sets (Patientinnen mit positivem HRD-Status) berechnet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Als sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte sind für die Analysen der UE die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten zu nennen, während derer UE einheitlich erfasst wurden. Diese wurden bei der Auswertung anhand der unterschiedlichen Operationalisierungen berücksichtigt. Unter Einbezug aller angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja**  Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*

- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das*

*Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen****Inhaltsverzeichnis**

	Seite
<b>Anhang 4-G1: Sensitivitätsanalysen zum Progressionsfreien Überleben .....</b>	<b>424</b>
<b>Anhang 4-G2: EORTC QLQ-C30 - Mittelwert über die Zeit .....</b>	<b>426</b>
<b>Anhang 4-G3: EORTC QLQ-OV28 - Mittelwert über die Zeit.....</b>	<b>434</b>
<b>Anhang 4-G4: EQ-5D VAS - Mittelwert über die Zeit .....</b>	<b>438</b>
<b>Anhang 4-G5: Kaplan-Meier-Kurven: UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT.....</b>	<b>439</b>
<b>Anhang 4-G6: Kaplan-Meier-Kurven: Schwere UE nach SOC und PT.....</b>	<b>485</b>
<b>Anhang 4-G7: Kaplan-Meier-Kurven: SUE nach SOC und PT.....</b>	<b>495</b>
<b>Anhang 4-G8: Kaplan-Meier-Kurven: UESI unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT.....</b>	<b>499</b>
<b>Anhang 4-G9: Kaplan-Meier-Kurven: Nicht schwere UESI nach SOC und PT .....</b>	<b>510</b>
<b>Anhang 4-G10: Kaplan-Meier-Kurven: Schwere UESI nach SOC und PT.....</b>	<b>519</b>
<b>Anhang 4-G11: Kaplan-Meier-Kurven: Schwerwiegende UESI nach SOC und PT .....</b>	<b>529</b>
<b>Anhang 4-G12: Ergänzende Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>538</b>
<b>Anhang 4-G13: Subgruppenanalysen: Gesamtüberleben .....</b>	<b>540</b>
<b>Anhang 4-G14: Subgruppenanalysen: Progressionsfreies Überleben .....</b>	<b>545</b>
<b>Anhang 4-G15: Subgruppenanalysen: Progressionsfreies Überleben 2 .....</b>	<b>552</b>
<b>Anhang 4-G16: Subgruppenanalysen: Zeit bis zur ersten Folgetherapie .....</b>	<b>558</b>
<b>Anhang 4-G17: Subgruppenanalysen: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie .....</b>	<b>565</b>
<b>Anhang 4-G18: Subgruppenanalysen: EORTC QLQ-C30.....</b>	<b>572</b>
Anhang 4-G18.1: Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung.....	572
Anhang 4-G18.2: Vergleich der Gruppenunterschiede mittels MMRM.....	605
<b>Anhang 4-G19: Subgruppenanalysen: EORTC QLQ-OV28 .....</b>	<b>636</b>
Anhang 4-G19.1: Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung.....	636
Anhang 4-G19.2: Vergleich der Gruppenunterschiede mittels MMRM.....	655
<b>Anhang 4-G20: Subgruppenanalysen: EQ-5D VAS.....</b>	<b>670</b>
Anhang 4-G20.1: Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung.....	670
Anhang 4-G20.2: Vergleich der Gruppenunterschiede mittels MMRM.....	674
<b>Anhang 4-G21: Subgruppenanalysen: Gesamtraten unerwünschter Ereignisse.....</b>	<b>677</b>
<b>Anhang 4-G22: Subgruppenanalysen: UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT.....</b>	<b>691</b>
<b>Anhang 4-G23: Subgruppenanalysen: Schwere UE nach SOC und PT .....</b>	<b>724</b>
<b>Anhang 4-G24: Subgruppenanalysen: SUE nach SOC und PT .....</b>	<b>735</b>
<b>Anhang 4-G25: Subgruppenanalysen: UESI unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT.....</b>	<b>739</b>
<b>Anhang 4-G26: Subgruppenanalysen: Nicht schwere UESI nach SOC und PT.....</b>	<b>774</b>
<b>Anhang 4-G27: Subgruppenanalysen: Schwere UESI nach SOC und PT .....</b>	<b>804</b>
<b>Anhang 4-G28: Subgruppenanalysen: Schwerwiegende UESI nach SOC und PT .....</b>	<b>832</b>

**Anhang 4-G1: Sensitivitätsanalysen zum Progressionsfreien Überleben**

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Table 1.1.1.3 PAOLA1: Summary of Progression-free Survival (BICR)  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

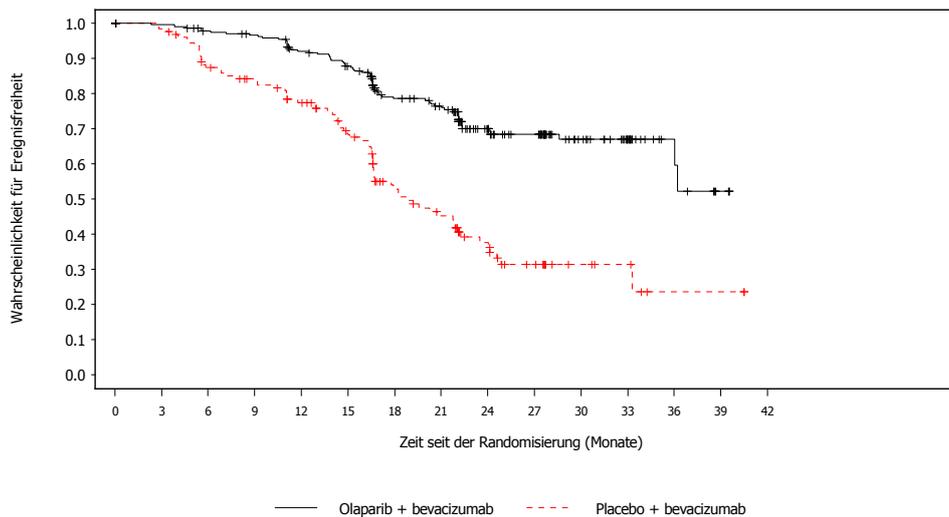
	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	2-seitiger p-Wert [c]	
	Anzahl der Patienten mit n Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	NE [ NE; NE]	Anzahl der Patienten mit n Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	18,8 [16,6;22,1]			
Progressionsfreies Überleben (BICR)	255	69 (27,1)	NE [ NE; NE]	132	72 (54,5)	18,8 [16,6;22,1]	0,34	[0,24; 0,48]	<0,0001*

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CI) not reached.  
 [b] Estimated from Cox proportional hazards model including treatment only. First line treatment outcome and tBRCA status included as stratification factors. Efron method for handling ties. 95% CI from profile likelihood estimation.  
 [c] Determined using log-rank test stratified by First line treatment outcome and tBRCA status. Breslow method for handling ties.  
 Hazard ratio <1 favours olaparib. \* p<0.05.  
 All efficacy endpoints are derived from DCO 22Mar2020, except PFS by BICR which was not updated after primary analysis DCO 22Mar2019.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemaine2.sas gtttemaine2caa 25NOV2020:15:34 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.2.3 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Progression-free Survival (BICR)  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	245	237	232	217	204	156	146	96	79	41	25	9	2	0	Olaparib + bevacizumab
132	127	110	102	91	74	49	40	26	16	7	5	1	1	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemaine2.sas gtttemaine2caa 25NOV2020:15:34 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Table 1.1.1.6 PAOLA1: Summary of RECIST / CA-125 Progression  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

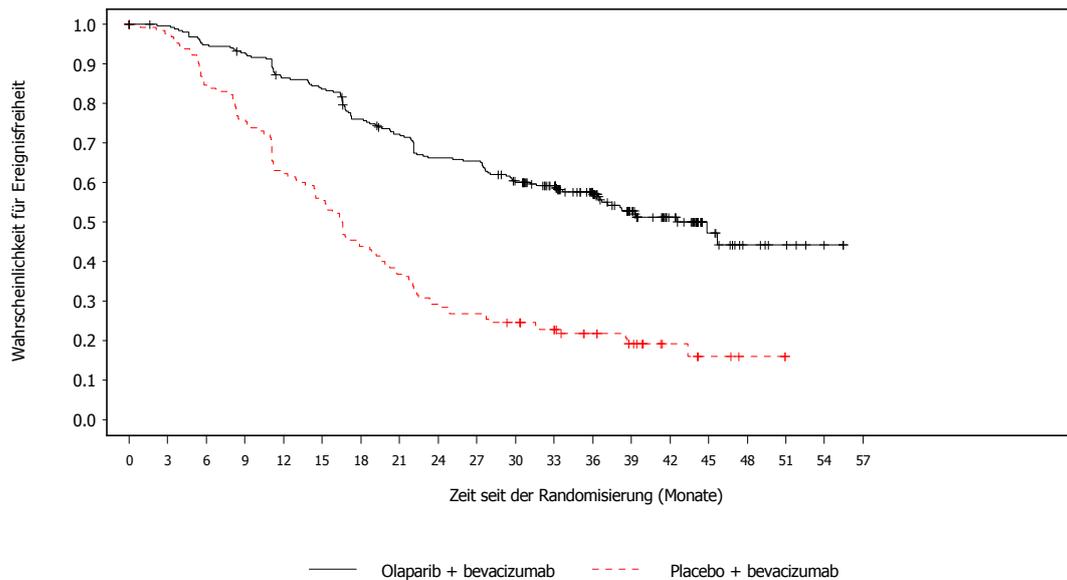
	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=132)				Hazard Ratio [b]	2-seitiger p-Wert [c]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	n	Ereignis		
	n	Ereignis		n	Ereignis					
RECIST / CA-125 Progression	255	116 (45,5)	44,8 [36,4; NE]	132	104 (78,8)	16,6 [14,4;19,2]	0,37	[0,28; 0,48]	<0,0001*	

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] Estimated from Cox proportional hazards model including treatment only. First line treatment outcome and tBRCA status included as stratification factors. Efron method for handling ties. 95% CI from profile likelihood estimation.  
 [c] Determined using log-rank test stratified by First line treatment outcome and tBRCA status. Breslow method for handling ties. Hazard ratio <1 favours olaparib. \* p<0.05.  
 All efficacy endpoints are derived from DCO 22Mar2020, except PFS by BICR which was not updated after primary analysis DCO 22Mar2019.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemaine2f2faa 25NOV2020:15:34 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.2.6 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of RECIST / CA-125 Progression  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	251	239	233	216	209	188	177	162	160	143	125	97	66	47	17	8	5	1	0	Olaparib + bevacizumab
132	127	110	99	81	73	57	48	38	35	31	26	19	13	6	3	1	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemaine2f2faa 25NOV2020:15:34 khcs324

**Anhang 4-G2: EORTC QLQ-C30 - Mittelwert über die Zeit**

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 15

Table 2.5.1 PAOLA1: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Parameter	Group	Time Point	n	Result						
				Mean	SD	Min	Median	Max		
EORTC QLQ-C30 Allgemeine Lebensqualität/Gesundheitsszustand	Olaparib + bevacizumab (N=255)	Baseline [a]	245	69,32	17,460	16,7	66,67	100,0		
		Woche 12 (Tag 85)	225	65,70	17,457	0,0	66,67	100,0		
		Woche 24 (Tag 169)	201	67,91	17,732	0,0	66,67	100,0		
		Woche 36 (Tag 253)	178	69,38	16,867	25,0	70,83	100,0		
		Woche 48 (Tag 337)	175	68,57	17,989	0,0	66,67	100,0		
		Woche 60 (Tag 421)	162	71,35	15,951	33,3	70,83	100,0		
		Woche 72 (Tag 505)	158	71,52	16,646	33,3	75,00	100,0		
		Woche 84 (Tag 589)	138	72,64	16,266	33,3	75,00	100,0		
		Woche 96 (Tag 673)	137	70,74	18,249	16,7	66,67	100,0		
		Woche 108 (Tag 757)	110	73,11	19,638	16,7	83,33	100,0		
		Woche 120 (Tag 841)	1	66,67	NC	66,7	66,67	66,7		
		Woche 132 (Tag 925)	1	66,67	NC	66,7	66,67	66,7		
		Woche 144 (Tag 1009)	1	66,67	NC	66,7	66,67	66,7		
		Woche 156 (Tag 1093)	1	83,33	NC	83,3	83,33	83,3		
		Behandlgsabbr.	131	69,85	19,460	0,0	66,67	100,0		
		Nachbeob. (30 d)	61	66,94	21,299	8,3	66,67	100,0		
			Placebo + bevacizumab (N=132)	Baseline [a]	124	68,75	15,855	33,3	66,67	100,0
				Woche 12 (Tag 85)	117	67,31	16,957	25,0	66,67	100,0
				Woche 24 (Tag 169)	103	68,53	17,501	25,0	66,67	100,0
			Woche 36 (Tag 253)	97	67,44	16,583	16,7	66,67	100,0	
		Woche 48 (Tag 337)	86	68,70	18,957	16,7	70,83	100,0		
		Woche 60 (Tag 421)	71	72,30	15,544	25,0	66,67	100,0		
		Woche 72 (Tag 505)	67	71,14	17,062	25,0	75,00	100,0		
		Woche 84 (Tag 589)	50	71,67	15,430	33,3	75,00	100,0		
		Woche 96 (Tag 673)	41	71,34	17,584	16,7	66,67	100,0		
		Woche 108 (Tag 757)	32	75,00	16,667	33,3	83,33	100,0		
		Behandlgsabbr.	70	65,36	17,528	16,7	66,67	100,0		
		Nachbeob. (30 d)	24	69,10	22,045	33,3	75,00	100,0		

[a] Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with olaparib or placebo.

SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/smeanpr.sas gsmeanpra 06OCT2020:14:59 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 15

Table 2.5.1 PAOLA1: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Parameter	Group	Time Point	n	Mean	SD	Result		
						Min	Median	Max
EORTC QLQ-C30 Funktionsskala: Körper	Olaparib + bevacizumab (N=255)	Baseline [a]	245	79,27	16,865	20,0	80,00	100,0
		Woche 12 (Tag 85)	225	77,47	18,485	6,7	80,00	100,0
		Woche 24 (Tag 169)	202	78,28	19,534	0,0	86,67	100,0
		Woche 36 (Tag 253)	177	78,99	19,241	6,7	80,00	100,0
		Woche 48 (Tag 337)	174	79,25	18,870	0,0	80,00	100,0
		Woche 60 (Tag 421)	162	80,20	17,123	13,3	86,67	100,0
		Woche 72 (Tag 505)	156	81,53	19,063	6,7	86,67	100,0
		Woche 84 (Tag 589)	138	83,44	17,991	13,3	86,67	100,0
		Woche 96 (Tag 673)	136	84,14	16,804	20,0	86,67	100,0
		Woche 108 (Tag 757)	110	83,80	17,676	26,7	86,67	100,0
	Woche 120 (Tag 841)	1	100,00	NC	100,0	100,00	100,0	
	Woche 132 (Tag 925)	1	100,00	NC	100,0	100,00	100,0	
	Woche 144 (Tag 1009)	1	100,00	NC	100,0	100,00	100,0	
	Woche 156 (Tag 1093)	1	100,00	NC	100,0	100,00	100,0	
	Behandlsabbr.	131	80,28	18,569	20,0	86,67	100,0	
	Nachbeob. (30 d)	61	80,08	18,857	26,7	80,00	100,0	
	Placebo + bevacizumab (N=132)	Baseline [a]	126	76,67	18,614	20,0	80,00	100,0
	Woche 12 (Tag 85)	118	76,91	18,890	20,0	80,00	100,0	
	Woche 24 (Tag 169)	103	78,95	16,547	26,7	86,67	100,0	
	Woche 36 (Tag 253)	97	78,95	16,835	33,3	86,67	100,0	
Woche 48 (Tag 337)	86	78,80	17,723	26,7	80,00	100,0		
Woche 60 (Tag 421)	71	82,42	16,556	40,0	86,67	100,0		
Woche 72 (Tag 505)	67	80,55	18,743	26,7	86,67	100,0		
Woche 84 (Tag 589)	51	83,66	16,935	40,0	86,67	100,0		
Woche 96 (Tag 673)	41	82,80	17,169	13,3	86,67	100,0		
Woche 108 (Tag 757)	31	82,37	19,667	33,3	86,67	100,0		
Behandlsabbr.	69	79,64	18,985	25,0	86,67	100,0		
Nachbeob. (30 d)	24	82,78	18,328	40,0	86,67	100,0		

[a] Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with olaparib or placebo.  
SD = standard deviation; Min = minimum ; Max = maximum; NC = not calculated.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/smeanpr.sas gsmeanpra 06OCT2020:14:59 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 15

Table 2.5.1 PAOLA1: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Parameter	Group	Time Point	n	Mean	SD	Result		
						Min	Median	Max
EORTC QLQ-C30 Funktionsskala: Rolle	Olaparib + bevacizumab (N=255)	Baseline [a]	245	72,93	26,556	0,0	66,67	100,0
		Woche 12 (Tag 85)	224	68,90	25,548	0,0	66,67	100,0
		Woche 24 (Tag 169)	202	73,93	26,172	0,0	66,67	100,0
		Woche 36 (Tag 253)	178	72,19	24,912	0,0	66,67	100,0
		Woche 48 (Tag 337)	175	72,67	25,904	0,0	66,67	100,0
		Woche 60 (Tag 421)	162	75,41	25,143	0,0	83,33	100,0
		Woche 72 (Tag 505)	158	77,11	25,826	0,0	83,33	100,0
		Woche 84 (Tag 589)	140	79,29	23,980	0,0	83,33	100,0
		Woche 96 (Tag 673)	137	79,68	25,140	0,0	83,33	100,0
		Woche 108 (Tag 757)	110	79,09	25,386	0,0	83,33	100,0
	Woche 120 (Tag 841)	1	100,00	NC	100,0	100,00	100,0	
	Woche 132 (Tag 925)	1	100,00	NC	100,0	100,00	100,0	
	Woche 144 (Tag 1009)	1	100,00	NC	100,0	100,00	100,0	
	Woche 156 (Tag 1093)	1	100,00	NC	100,0	100,00	100,0	
	Behandlsabbr.	131	74,81	27,298	0,0	83,33	100,0	
	Nachbeob. (30 d)	61	69,67	29,425	0,0	66,67	100,0	
	Placebo + bevacizumab (N=132)	Baseline [a]	126	72,35	27,338	0,0	66,67	100,0
	Woche 12 (Tag 85)	118	69,35	25,688	0,0	66,67	100,0	
	Woche 24 (Tag 169)	103	71,52	25,633	16,7	66,67	100,0	
	Woche 36 (Tag 253)	97	71,48	23,809	33,3	66,67	100,0	
Woche 48 (Tag 337)	86	76,36	23,910	0,0	75,00	100,0		
Woche 60 (Tag 421)	71	76,29	22,122	16,7	66,67	100,0		
Woche 72 (Tag 505)	68	78,19	21,405	16,7	75,00	100,0		
Woche 84 (Tag 589)	51	82,35	21,963	33,3	100,00	100,0		
Woche 96 (Tag 673)	41	79,67	21,574	16,7	83,33	100,0		
Woche 108 (Tag 757)	32	79,69	22,294	33,3	83,33	100,0		
Behandlsabbr.	70	72,62	23,058	16,7	66,67	100,0		
Nachbeob. (30 d)	24	78,47	28,009	0,0	100,00	100,0		

[a] Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with olaparib or placebo.  
SD = standard deviation; Min = minimum ; Max = maximum; NC = not calculated.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/smeanpr.sas gsmeanpra 06OCT2020:14:59 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 4 von 15

Table 2.5.1 PAOLA1: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Parameter	Group	Time Point	n	Mean	SD	Result		
						Min	Median	Max
EORTC QLQ-C30 Funktionsskala: Kognition	Olaparib + bevacizumab (N=255)	Baseline [a]	246	81,44	20,393	0,0	83,33	100,0
		Woche 12 (Tag 85)	224	81,25	20,351	0,0	83,33	100,0
		Woche 24 (Tag 169)	202	81,85	20,577	0,0	83,33	100,0
		Woche 36 (Tag 253)	178	80,15	21,968	0,0	83,33	100,0
		Woche 48 (Tag 337)	175	80,10	21,789	0,0	83,33	100,0
		Woche 60 (Tag 421)	163	79,75	22,433	0,0	83,33	100,0
		Woche 72 (Tag 505)	158	78,80	23,768	0,0	83,33	100,0
		Woche 84 (Tag 589)	138	78,14	22,765	0,0	83,33	100,0
		Woche 96 (Tag 673)	137	78,71	22,842	0,0	83,33	100,0
		Woche 108 (Tag 757)	110	81,21	22,475	0,0	83,33	100,0
		Woche 120 (Tag 841)	1	83,33	NC	83,3	83,33	83,3
		Woche 132 (Tag 925)	1	66,67	NC	66,7	66,67	66,7
		Woche 144 (Tag 1009)	1	83,33	NC	83,3	83,33	83,3
		Woche 156 (Tag 1093)	1	83,33	NC	83,3	83,33	83,3
		Behandlsabbr.	131	79,64	23,323	0,0	83,33	100,0
	Nachbeob. (30 d)	61	77,05	20,450	16,7	83,33	100,0	
	Placebo + bevacizumab (N=132)	Baseline [a]	124	81,45	19,034	16,7	83,33	100,0
		Woche 12 (Tag 85)	117	78,92	21,374	0,0	83,33	100,0
		Woche 24 (Tag 169)	103	80,26	19,067	33,3	83,33	100,0
		Woche 36 (Tag 253)	97	80,07	19,490	0,0	83,33	100,0
		Woche 48 (Tag 337)	86	80,04	20,101	33,3	83,33	100,0
		Woche 60 (Tag 421)	71	84,27	18,875	16,7	83,33	100,0
		Woche 72 (Tag 505)	67	82,09	19,530	33,3	83,33	100,0
		Woche 84 (Tag 589)	51	83,99	16,654	50,0	83,33	100,0
		Woche 96 (Tag 673)	41	82,11	19,857	33,3	83,33	100,0
		Woche 108 (Tag 757)	32	82,29	18,422	33,3	83,33	100,0
		Behandlsabbr.	70	79,76	21,960	0,0	83,33	100,0
Nachbeob. (30 d)		24	81,25	23,215	33,3	83,33	100,0	

[a] Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with olaparib or placebo.  
SD = standard deviation; Min = minimum ; Max = maximum; NC = not calculated.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/smeanpr.sas gsmeanpra 06OCT2020:14:59 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 5 von 15

Table 2.5.1 PAOLA1: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Parameter	Group	Time Point	n	Mean	SD	Result		
						Min	Median	Max
EORTC QLQ-C30 Funktionsskala: Emotionalität	Olaparib + bevacizumab (N=255)	Baseline [a]	246	76,10	22,102	0,0	83,33	100,0
		Woche 12 (Tag 85)	224	75,25	21,725	0,0	75,00	100,0
		Woche 24 (Tag 169)	202	74,16	22,572	0,0	75,00	100,0
		Woche 36 (Tag 253)	178	75,81	21,422	0,0	75,00	100,0
		Woche 48 (Tag 337)	175	73,41	22,013	0,0	75,00	100,0
		Woche 60 (Tag 421)	163	73,16	22,869	0,0	75,00	100,0
		Woche 72 (Tag 505)	158	73,80	23,448	0,0	75,00	100,0
		Woche 84 (Tag 589)	138	73,37	22,646	0,0	75,00	100,0
		Woche 96 (Tag 673)	137	72,61	24,125	0,0	75,00	100,0
		Woche 108 (Tag 757)	110	75,38	25,023	0,0	83,33	100,0
		Woche 120 (Tag 841)	1	100,00	NC	100,0	100,00	100,0
		Woche 132 (Tag 925)	1	100,00	NC	100,0	100,00	100,0
		Woche 144 (Tag 1009)	1	100,00	NC	100,0	100,00	100,0
		Woche 156 (Tag 1093)	1	91,67	NC	91,7	91,67	91,7
		Behandlsabbr.	131	71,06	26,076	0,0	75,00	100,0
	Nachbeob. (30 d)	61	70,90	22,237	0,0	75,00	100,0	
	Placebo + bevacizumab (N=132)	Baseline [a]	124	77,87	17,939	16,7	83,33	100,0
		Woche 12 (Tag 85)	117	73,79	21,422	0,0	75,00	100,0
		Woche 24 (Tag 169)	103	73,79	22,184	16,7	75,00	100,0
		Woche 36 (Tag 253)	97	76,23	20,222	8,3	83,33	100,0
		Woche 48 (Tag 337)	86	76,20	20,419	8,3	75,00	100,0
		Woche 60 (Tag 421)	71	76,84	19,653	8,3	83,33	100,0
		Woche 72 (Tag 505)	67	77,78	16,973	33,3	75,00	100,0
		Woche 84 (Tag 589)	51	79,36	16,899	41,7	83,33	100,0
		Woche 96 (Tag 673)	41	76,63	19,651	8,3	75,00	100,0
		Woche 108 (Tag 757)	32	78,39	19,499	33,3	83,33	100,0
		Behandlsabbr.	70	70,08	22,056	0,0	75,00	100,0
Nachbeob. (30 d)		24	72,92	21,598	25,0	79,17	100,0	

[a] Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with olaparib or placebo.  
SD = standard deviation; Min = minimum ; Max = maximum; NC = not calculated.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/smeanpr.sas gsmeanpra 06OCT2020:14:59 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 6 von 15

Table 2.5.1 PAOLA1: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Parameter	Group	Time Point	n	Mean	SD	Result		
						Min	Median	Max
EORTC QLQ-C30 Funktionsskala: Sozial	Olaparib + bevacizumab (N=255)	Baseline [a]	246	73,85	27,814	0,0	83,33	100,0
		Woche 12 (Tag 85)	224	76,12	24,931	0,0	83,33	100,0
		Woche 24 (Tag 169)	202	76,49	24,684	0,0	83,33	100,0
		Woche 36 (Tag 253)	178	78,09	25,004	0,0	83,33	100,0
		Woche 48 (Tag 337)	174	75,77	25,315	0,0	83,33	100,0
		Woche 60 (Tag 421)	163	80,27	24,931	0,0	83,33	100,0
		Woche 72 (Tag 505)	158	82,07	22,694	0,0	100,00	100,0
		Woche 84 (Tag 589)	138	80,07	23,385	0,0	83,33	100,0
		Woche 96 (Tag 673)	137	78,10	26,099	0,0	83,33	100,0
		Woche 108 (Tag 757)	110	80,76	25,956	0,0	100,00	100,0
	Woche 120 (Tag 841)	1	100,00	NC	100,0	100,00	100,0	
	Woche 132 (Tag 925)	1	100,00	NC	100,0	100,00	100,0	
	Woche 144 (Tag 1009)	1	100,00	NC	100,0	100,00	100,0	
	Woche 156 (Tag 1093)	1	100,00	NC	100,0	100,00	100,0	
	Behandlungsabbr.	131	77,10	27,059	0,0	83,33	100,0	
	Nachbeob. (30 d)	61	71,58	29,556	0,0	66,67	100,0	
	Placebo + bevacizumab (N=132)	Baseline [a]	124	73,52	24,694	0,0	66,67	100,0
	Woche 12 (Tag 85)	117	76,50	25,348	0,0	83,33	100,0	
	Woche 24 (Tag 169)	103	79,29	22,563	0,0	83,33	100,0	
	Woche 36 (Tag 253)	97	79,04	22,983	0,0	83,33	100,0	
Woche 48 (Tag 337)	86	79,84	21,407	16,7	83,33	100,0		
Woche 60 (Tag 421)	71	85,92	18,181	33,3	100,00	100,0		
Woche 72 (Tag 505)	67	84,83	20,665	16,7	100,00	100,0		
Woche 84 (Tag 589)	51	83,33	22,361	33,3	100,00	100,0		
Woche 96 (Tag 673)	41	86,99	18,451	33,3	100,00	100,0		
Woche 108 (Tag 757)	32	82,81	20,515	33,3	100,00	100,0		
Behandlungsabbr.	70	75,71	25,010	0,0	83,33	100,0		
Nachbeob. (30 d)	24	77,78	30,163	0,0	100,00	100,0		

[a] Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with olaparib or placebo.  
SD = standard deviation; Min = minimum ; Max = maximum; NC = not calculated.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/smeanpr.sas gsmeanpra 06OCT2020:14:59 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 7 von 15

Table 2.5.1 PAOLA1: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Parameter	Group	Time Point	n	Mean	SD	Result		
						Min	Median	Max
EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Appetitverlust	Olaparib + bevacizumab (N=255)	Baseline [a]	245	8,03	17,177	0,0	0,00	66,7
		Woche 12 (Tag 85)	225	18,81	27,577	0,0	0,00	100,0
		Woche 24 (Tag 169)	201	15,09	25,144	0,0	0,00	100,0
		Woche 36 (Tag 253)	176	14,02	23,487	0,0	0,00	100,0
		Woche 48 (Tag 337)	175	14,48	23,839	0,0	0,00	100,0
		Woche 60 (Tag 421)	162	11,32	19,363	0,0	0,00	66,7
		Woche 72 (Tag 505)	156	11,32	22,239	0,0	0,00	100,0
		Woche 84 (Tag 589)	138	6,04	15,196	0,0	0,00	66,7
		Woche 96 (Tag 673)	137	11,19	20,721	0,0	0,00	100,0
		Woche 108 (Tag 757)	110	7,88	17,445	0,0	0,00	100,0
	Woche 120 (Tag 841)	1	0,00	NC	0,0	0,00	0,0	
	Woche 132 (Tag 925)	1	0,00	NC	0,0	0,00	0,0	
	Woche 144 (Tag 1009)	1	0,00	NC	0,0	0,00	0,0	
	Woche 156 (Tag 1093)	1	0,00	NC	0,0	0,00	0,0	
	Behandlungsabbr.	131	13,74	23,341	0,0	0,00	100,0	
	Nachbeob. (30 d)	61	14,75	25,477	0,0	0,00	100,0	
	Placebo + bevacizumab (N=132)	Baseline [a]	126	8,73	17,476	0,0	0,00	66,7
	Woche 12 (Tag 85)	118	9,60	21,396	0,0	0,00	100,0	
	Woche 24 (Tag 169)	103	9,71	20,147	0,0	0,00	100,0	
	Woche 36 (Tag 253)	95	8,77	18,963	0,0	0,00	100,0	
Woche 48 (Tag 337)	86	8,91	19,419	0,0	0,00	100,0		
Woche 60 (Tag 421)	71	6,57	16,542	0,0	0,00	100,0		
Woche 72 (Tag 505)	68	7,35	15,068	0,0	0,00	66,7		
Woche 84 (Tag 589)	51	5,23	12,243	0,0	0,00	33,3		
Woche 96 (Tag 673)	41	8,13	16,297	0,0	0,00	66,7		
Woche 108 (Tag 757)	32	7,29	16,361	0,0	0,00	66,7		
Behandlungsabbr.	70	13,33	21,535	0,0	0,00	100,0		
Nachbeob. (30 d)	24	8,33	20,264	0,0	0,00	66,7		

[a] Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with olaparib or placebo.  
SD = standard deviation; Min = minimum ; Max = maximum; NC = not calculated.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/smeanpr.sas gsmeanpra 06OCT2020:14:59 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 8 von 15

Table 2.5.1 PAOLA1: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Parameter	Group	Time Point	n	Mean	SD	Result		
						Min	Median	Max
EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Verstopfung	Olaparib + bevacizumab (N=255)	Baseline [a]	243	17,83	27,311	0,0	0,00	100,0
		Woche 12 (Tag 85)	221	13,42	24,532	0,0	0,00	100,0
		Woche 24 (Tag 169)	200	15,33	25,414	0,0	0,00	100,0
		Woche 36 (Tag 253)	178	14,98	25,557	0,0	0,00	100,0
		Woche 48 (Tag 337)	175	14,48	25,395	0,0	0,00	100,0
		Woche 60 (Tag 421)	161	20,29	29,621	0,0	0,00	100,0
		Woche 72 (Tag 505)	155	20,00	27,287	0,0	0,00	100,0
		Woche 84 (Tag 589)	139	21,82	29,410	0,0	0,00	100,0
		Woche 96 (Tag 673)	136	19,61	26,441	0,0	0,00	100,0
		Woche 108 (Tag 757)	110	20,00	27,539	0,0	0,00	100,0
	Woche 120 (Tag 841)	1	33,33	NC	33,3	33,33	33,3	
	Woche 132 (Tag 925)	1	0,00	NC	0,0	0,00	0,0	
	Woche 144 (Tag 1009)	1	0,00	NC	0,0	0,00	0,0	
	Woche 156 (Tag 1093)	1	0,00	NC	0,0	0,00	0,0	
	Behandlungsabbr.	130	18,46	27,550	0,0	0,00	100,0	
	Nachbeob. (30 d)	61	24,04	31,110	0,0	0,00	100,0	
	Placebo + bevacizumab (N=132)	Baseline [a]	124	14,78	24,529	0,0	0,00	100,0
	Woche 12 (Tag 85)	117	11,97	22,515	0,0	0,00	100,0	
	Woche 24 (Tag 169)	100	15,00	23,391	0,0	0,00	100,0	
	Woche 36 (Tag 253)	97	12,37	20,593	0,0	0,00	66,7	
Woche 48 (Tag 337)	85	14,90	23,852	0,0	0,00	100,0		
Woche 60 (Tag 421)	70	13,81	20,059	0,0	0,00	66,7		
Woche 72 (Tag 505)	67	15,92	24,862	0,0	0,00	100,0		
Woche 84 (Tag 589)	50	16,67	25,422	0,0	0,00	100,0		
Woche 96 (Tag 673)	41	24,39	27,913	0,0	33,33	100,0		
Woche 108 (Tag 757)	32	18,75	25,312	0,0	0,00	100,0		
Behandlungsabbr.	69	20,29	26,945	0,0	0,00	100,0		
Nachbeob. (30 d)	24	19,44	27,657	0,0	0,00	100,0		

[a] Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with olaparib or placebo.  
SD = standard deviation; Min = minimum ; Max = maximum; NC = not calculated.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/smeanpr.sas gsmeanpra 06OCT2020:14:59 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 9 von 15

Table 2.5.1 PAOLA1: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Parameter	Group	Time Point	n	Mean	SD	Result		
						Min	Median	Max
EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Diarrhö	Olaparib + bevacizumab (N=255)	Baseline [a]	243	9,60	19,146	0,0	0,00	100,0
		Woche 12 (Tag 85)	223	12,71	22,661	0,0	0,00	100,0
		Woche 24 (Tag 169)	199	13,23	25,693	0,0	0,00	100,0
		Woche 36 (Tag 253)	178	8,99	19,896	0,0	0,00	100,0
		Woche 48 (Tag 337)	174	9,20	16,955	0,0	0,00	66,7
		Woche 60 (Tag 421)	162	10,49	19,824	0,0	0,00	100,0
		Woche 72 (Tag 505)	158	9,70	19,295	0,0	0,00	100,0
		Woche 84 (Tag 589)	138	7,73	18,583	0,0	0,00	100,0
		Woche 96 (Tag 673)	137	9,49	19,364	0,0	0,00	100,0
		Woche 108 (Tag 757)	110	6,06	15,099	0,0	0,00	66,7
	Woche 120 (Tag 841)	1	0,00	NC	0,0	0,00	0,0	
	Woche 132 (Tag 925)	1	0,00	NC	0,0	0,00	0,0	
	Woche 144 (Tag 1009)	1	0,00	NC	0,0	0,00	0,0	
	Woche 156 (Tag 1093)	1	0,00	NC	0,0	0,00	0,0	
	Behandlungsabbr.	131	10,18	20,628	0,0	0,00	100,0	
	Nachbeob. (30 d)	61	9,29	18,390	0,0	0,00	100,0	
	Placebo + bevacizumab (N=132)	Baseline [a]	125	13,07	24,647	0,0	0,00	100,0
	Woche 12 (Tag 85)	117	10,83	22,244	0,0	0,00	100,0	
	Woche 24 (Tag 169)	102	12,75	25,279	0,0	0,00	100,0	
	Woche 36 (Tag 253)	95	13,33	24,982	0,0	0,00	100,0	
Woche 48 (Tag 337)	86	14,34	26,341	0,0	0,00	100,0		
Woche 60 (Tag 421)	70	11,90	22,725	0,0	0,00	100,0		
Woche 72 (Tag 505)	66	9,60	21,693	0,0	0,00	100,0		
Woche 84 (Tag 589)	51	10,46	22,598	0,0	0,00	100,0		
Woche 96 (Tag 673)	41	13,01	22,209	0,0	0,00	66,7		
Woche 108 (Tag 757)	32	8,33	22,401	0,0	0,00	100,0		
Behandlungsabbr.	70	11,43	23,320	0,0	0,00	100,0		
Nachbeob. (30 d)	24	9,72	23,008	0,0	0,00	100,0		

[a] Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with olaparib or placebo.  
SD = standard deviation; Min = minimum ; Max = maximum; NC = not calculated.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/smeanpr.sas gsmeanpra 06OCT2020:14:59 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 10 von 15

Table 2.5.1 PAOLA1: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Parameter	Group	Time Point	n	Mean	SD	Result		
						Min	Median	Max
EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Dyspnoe	Olaparib + bevacizumab (N=255)	Baseline [a]	242	23,97	26,723	0,0	33,33	100,0
		Woche 12 (Tag 85)	223	26,31	28,040	0,0	33,33	100,0
		Woche 24 (Tag 169)	200	23,33	26,524	0,0	33,33	100,0
		Woche 36 (Tag 253)	178	23,22	27,631	0,0	16,67	100,0
		Woche 48 (Tag 337)	175	23,43	26,809	0,0	33,33	100,0
		Woche 60 (Tag 421)	162	24,49	28,728	0,0	33,33	100,0
		Woche 72 (Tag 505)	157	23,14	26,057	0,0	33,33	100,0
		Woche 84 (Tag 589)	138	21,01	23,853	0,0	33,33	100,0
		Woche 96 (Tag 673)	137	22,14	25,654	0,0	33,33	100,0
		Woche 108 (Tag 757)	109	21,41	24,226	0,0	33,33	100,0
	Woche 120 (Tag 841)	1	0,00	NC	0,0	0,00	0,0	
	Woche 132 (Tag 925)	1	0,00	NC	0,0	0,00	0,0	
	Woche 144 (Tag 1009)	1	0,00	NC	0,0	0,00	0,0	
	Woche 156 (Tag 1093)	1	0,00	NC	0,0	0,00	0,0	
	Behandlgsabbr.	130	24,10	26,255	0,0	33,33	100,0	
	Nachbeob. (30 d)	61	28,96	28,203	0,0	33,33	100,0	
	Placebo + bevacizumab (N=132)	Baseline [a]	126	23,28	27,087	0,0	16,67	100,0
	Woche 12 (Tag 85)	118	20,62	25,382	0,0	0,00	100,0	
	Woche 24 (Tag 169)	103	21,68	25,866	0,0	0,00	100,0	
	Woche 36 (Tag 253)	97	23,02	27,370	0,0	0,00	100,0	
Woche 48 (Tag 337)	86	19,77	24,722	0,0	0,00	100,0		
Woche 60 (Tag 421)	71	22,07	26,394	0,0	0,00	100,0		
Woche 72 (Tag 505)	67	17,41	21,987	0,0	0,00	66,7		
Woche 84 (Tag 589)	51	16,99	25,274	0,0	0,00	100,0		
Woche 96 (Tag 673)	41	22,76	24,082	0,0	33,33	66,7		
Woche 108 (Tag 757)	32	21,87	21,767	0,0	33,33	66,7		
Behandlgsabbr.	70	20,48	23,599	0,0	16,67	100,0		
Nachbeob. (30 d)	24	23,61	26,882	0,0	33,33	100,0		

[a] Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with olaparib or placebo.  
SD = standard deviation; Min = minimum ; Max = maximum; NC = not calculated.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/smeanpr.sas gsmeanpra 06OCT2020:14:59 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 11 von 15

Table 2.5.1 PAOLA1: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Parameter	Group	Time Point	n	Mean	SD	Result		
						Min	Median	Max
EORTC QLQ-C30 Symptomskala: Fatigue	Olaparib + bevacizumab (N=255)	Baseline [a]	244	33,15	23,035	0,0	33,33	100,0
		Woche 12 (Tag 85)	225	39,70	23,039	0,0	33,33	100,0
		Woche 24 (Tag 169)	202	35,04	21,919	0,0	33,33	100,0
		Woche 36 (Tag 253)	177	35,00	23,025	0,0	33,33	100,0
		Woche 48 (Tag 337)	175	35,02	23,536	0,0	33,33	100,0
		Woche 60 (Tag 421)	162	33,57	23,984	0,0	33,33	100,0
		Woche 72 (Tag 505)	157	31,00	24,020	0,0	33,33	100,0
		Woche 84 (Tag 589)	139	31,65	22,329	0,0	33,33	100,0
		Woche 96 (Tag 673)	137	30,25	23,771	0,0	33,33	100,0
		Woche 108 (Tag 757)	109	29,66	22,696	0,0	22,22	100,0
	Woche 120 (Tag 841)	1	22,22	NC	22,2	22,22	22,2	
	Woche 132 (Tag 925)	1	22,22	NC	22,2	22,22	22,2	
	Woche 144 (Tag 1009)	1	22,22	NC	22,2	22,22	22,2	
	Woche 156 (Tag 1093)	1	22,22	NC	22,2	22,22	22,2	
	Behandlgsabbr.	130	33,33	23,973	0,0	33,33	100,0	
	Nachbeob. (30 d)	61	37,25	24,540	0,0	33,33	100,0	
	Placebo + bevacizumab (N=132)	Baseline [a]	125	34,31	22,357	0,0	33,33	100,0
	Woche 12 (Tag 85)	118	37,19	24,347	0,0	33,33	100,0	
	Woche 24 (Tag 169)	103	34,57	20,946	0,0	33,33	88,9	
	Woche 36 (Tag 253)	97	34,25	20,549	0,0	33,33	88,9	
Woche 48 (Tag 337)	86	31,85	22,245	0,0	33,33	100,0		
Woche 60 (Tag 421)	71	28,95	21,164	0,0	33,33	88,9		
Woche 72 (Tag 505)	68	31,54	20,686	0,0	33,33	88,9		
Woche 84 (Tag 589)	51	27,45	21,006	0,0	22,22	66,7		
Woche 96 (Tag 673)	41	27,24	20,100	0,0	22,22	88,9		
Woche 108 (Tag 757)	32	28,30	18,686	0,0	33,33	66,7		
Behandlgsabbr.	69	34,14	23,207	0,0	33,33	100,0		
Nachbeob. (30 d)	24	31,25	21,907	0,0	33,33	66,7		

[a] Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with olaparib or placebo.  
SD = standard deviation; Min = minimum ; Max = maximum; NC = not calculated.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/smeanpr.sas gsmeanpra 06OCT2020:14:59 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 12 von 15

Table 2.5.1 PAOLA1: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Parameter	Group	Time Point	n	Mean	SD	Result		
						Min	Median	Max
EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Finanzielle Schwierigkeiten	Olaparib + bevacizumab (N=255)	Baseline [a]	244	17,76	29,686	0,0	0,00	100,0
		Woche 12 (Tag 85)	222	16,82	29,704	0,0	0,00	100,0
		Woche 24 (Tag 169)	199	17,42	29,743	0,0	0,00	100,0
		Woche 36 (Tag 253)	176	16,67	28,508	0,0	0,00	100,0
		Woche 48 (Tag 337)	173	16,57	28,217	0,0	0,00	100,0
		Woche 60 (Tag 421)	162	15,64	28,579	0,0	0,00	100,0
		Woche 72 (Tag 505)	154	16,23	28,325	0,0	0,00	100,0
		Woche 84 (Tag 589)	138	15,70	27,373	0,0	0,00	100,0
		Woche 96 (Tag 673)	137	15,57	28,311	0,0	0,00	100,0
		Woche 108 (Tag 757)	110	13,64	25,660	0,0	0,00	100,0
	Woche 120 (Tag 841)	1	0,00	NC	0,0	0,00	0,0	
	Woche 132 (Tag 925)	1	0,00	NC	0,0	0,00	0,0	
	Woche 144 (Tag 1009)	1	0,00	NC	0,0	0,00	0,0	
	Woche 156 (Tag 1093)	1	0,00	NC	0,0	0,00	0,0	
	Behandlungsabbr.	130	14,10	25,875	0,0	0,00	100,0	
	Nachbeob. (30 d)	59	13,56	27,065	0,0	0,00	100,0	
	Placebo + bevacizumab (N=132)	Baseline [a]	122	19,13	29,665	0,0	0,00	100,0
	Woche 12 (Tag 85)	117	19,66	29,084	0,0	0,00	100,0	
	Woche 24 (Tag 169)	102	17,32	27,643	0,0	0,00	100,0	
	Woche 36 (Tag 253)	97	15,46	25,029	0,0	0,00	100,0	
Woche 48 (Tag 337)	86	17,05	26,442	0,0	0,00	100,0		
Woche 60 (Tag 421)	71	15,49	26,922	0,0	0,00	100,0		
Woche 72 (Tag 505)	66	14,65	23,482	0,0	0,00	100,0		
Woche 84 (Tag 589)	51	12,42	24,001	0,0	0,00	100,0		
Woche 96 (Tag 673)	41	12,20	20,758	0,0	0,00	66,7		
Woche 108 (Tag 757)	32	12,50	20,302	0,0	0,00	66,7		
Behandlungsabbr.	70	18,10	28,762	0,0	0,00	100,0		
Nachbeob. (30 d)	24	15,28	27,766	0,0	0,00	100,0		

[a] Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with olaparib or placebo.  
SD = standard deviation; Min = minimum ; Max = maximum; NC = not calculated.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/smeanpr.sas gsmeanpra 06OCT2020:14:59 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 13 von 15

Table 2.5.1 PAOLA1: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Parameter	Group	Time Point	n	Mean	SD	Result		
						Min	Median	Max
EORTC QLQ-C30 Symptomskala: Übelkeit und Erbrechen	Olaparib + bevacizumab (N=255)	Baseline [a]	245	4,35	11,750	0,0	0,00	100,0
		Woche 12 (Tag 85)	225	14,89	20,637	0,0	0,00	100,0
		Woche 24 (Tag 169)	202	10,97	16,518	0,0	0,00	83,3
		Woche 36 (Tag 253)	178	9,64	14,897	0,0	0,00	83,3
		Woche 48 (Tag 337)	175	11,71	17,893	0,0	0,00	100,0
		Woche 60 (Tag 421)	162	10,70	16,986	0,0	0,00	83,3
		Woche 72 (Tag 505)	157	9,77	17,300	0,0	0,00	100,0
		Woche 84 (Tag 589)	139	8,03	15,195	0,0	0,00	100,0
		Woche 96 (Tag 673)	137	7,06	12,414	0,0	0,00	66,7
		Woche 108 (Tag 757)	110	5,91	13,656	0,0	0,00	100,0
	Woche 120 (Tag 841)	1	0,00	NC	0,0	0,00	0,0	
	Woche 132 (Tag 925)	1	0,00	NC	0,0	0,00	0,0	
	Woche 144 (Tag 1009)	1	0,00	NC	0,0	0,00	0,0	
	Woche 156 (Tag 1093)	1	0,00	NC	0,0	0,00	0,0	
	Behandlungsabbr.	131	9,16	17,198	0,0	0,00	100,0	
	Nachbeob. (30 d)	61	9,56	24,430	0,0	0,00	100,0	
	Placebo + bevacizumab (N=132)	Baseline [a]	126	3,17	8,873	0,0	0,00	50,0
	Woche 12 (Tag 85)	118	4,52	11,251	0,0	0,00	66,7	
	Woche 24 (Tag 169)	103	3,07	7,286	0,0	0,00	33,3	
	Woche 36 (Tag 253)	97	5,33	10,904	0,0	0,00	50,0	
Woche 48 (Tag 337)	86	4,84	11,395	0,0	0,00	66,7		
Woche 60 (Tag 421)	71	2,11	5,585	0,0	0,00	16,7		
Woche 72 (Tag 505)	68	1,96	5,410	0,0	0,00	16,7		
Woche 84 (Tag 589)	51	3,27	8,178	0,0	0,00	33,3		
Woche 96 (Tag 673)	41	6,91	17,864	0,0	0,00	83,3		
Woche 108 (Tag 757)	32	5,73	16,725	0,0	0,00	66,7		
Behandlungsabbr.	70	6,19	15,061	0,0	0,00	66,7		
Nachbeob. (30 d)	24	11,11	25,380	0,0	0,00	100,0		

[a] Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with olaparib or placebo.  
SD = standard deviation; Min = minimum ; Max = maximum; NC = not calculated.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/smeanpr.sas gsmeanpra 06OCT2020:14:59 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 14 von 15

Table 2.5.1 PAOLA1: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Parameter	Group	Time Point	n	Mean	SD	Result		
						Min	Median	Max
EORTC QLQ-C30 Symptomskala: Schmerzen	Olaparib + bevacizumab (N=255)	Baseline [a]	247	22,81	23,268	0,0	16,67	100,0
		Woche 12 (Tag 85)	225	28,89	25,394	0,0	33,33	100,0
		Woche 24 (Tag 169)	202	28,30	26,354	0,0	16,67	100,0
		Woche 36 (Tag 253)	178	29,03	25,738	0,0	33,33	100,0
		Woche 48 (Tag 337)	175	29,71	26,375	0,0	33,33	100,0
		Woche 60 (Tag 421)	164	25,81	24,790	0,0	16,67	100,0
		Woche 72 (Tag 505)	159	25,05	23,109	0,0	16,67	100,0
		Woche 84 (Tag 589)	139	21,22	22,948	0,0	16,67	100,0
		Woche 96 (Tag 673)	137	20,68	23,788	0,0	16,67	100,0
		Woche 108 (Tag 757)	110	18,64	24,076	0,0	0,00	100,0
	Woche 120 (Tag 841)	1	33,33	NC	33,3	33,33	33,3	
	Woche 132 (Tag 925)	1	16,67	NC	16,7	16,67	16,7	
	Woche 144 (Tag 1009)	1	16,67	NC	16,7	16,67	16,7	
	Woche 156 (Tag 1093)	1	33,33	NC	33,3	33,33	33,3	
	Behandlungsabbr.	131	21,88	23,758	0,0	16,67	100,0	
	Nachbeob. (30 d)	61	26,23	26,080	0,0	16,67	100,0	
	Placebo + bevacizumab (N=132)	Baseline [a]	126	23,94	22,949	0,0	16,67	100,0
		Woche 12 (Tag 85)	118	32,77	26,414	0,0	33,33	100,0
		Woche 24 (Tag 169)	104	30,13	22,646	0,0	33,33	100,0
		Woche 36 (Tag 253)	97	30,76	24,807	0,0	33,33	100,0
Woche 48 (Tag 337)		86	29,26	25,041	0,0	33,33	100,0	
Woche 60 (Tag 421)		71	27,23	20,362	0,0	33,33	83,3	
Woche 72 (Tag 505)		68	25,49	24,344	0,0	16,67	83,3	
Woche 84 (Tag 589)		51	23,20	20,569	0,0	16,67	66,7	
Woche 96 (Tag 673)		41	18,29	21,668	0,0	0,00	66,7	
Woche 108 (Tag 757)		32	19,27	23,988	0,0	8,33	83,3	
Behandlungsabbr.	70	27,14	23,938	0,0	33,33	83,3		
Nachbeob. (30 d)	24	31,94	31,051	0,0	33,33	100,0		

[a] Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with olaparib or placebo.  
SD = standard deviation; Min = minimum ; Max = maximum; NC = not calculated.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/smeanpr.sas gsmeanpra 06OCT2020:14:59 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 15 von 15

Table 2.5.1 PAOLA1: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Parameter	Group	Time Point	n	Mean	SD	Result		
						Min	Median	Max
EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Schlaflosigkeit	Olaparib + bevacizumab (N=255)	Baseline [a]	243	28,40	30,049	0,0	33,33	100,0
		Woche 12 (Tag 85)	226	30,97	30,051	0,0	33,33	100,0
		Woche 24 (Tag 169)	202	33,17	31,805	0,0	33,33	100,0
		Woche 36 (Tag 253)	178	30,90	30,279	0,0	33,33	100,0
		Woche 48 (Tag 337)	174	30,27	30,043	0,0	33,33	100,0
		Woche 60 (Tag 421)	160	33,33	33,017	0,0	33,33	100,0
		Woche 72 (Tag 505)	157	28,03	31,011	0,0	33,33	100,0
		Woche 84 (Tag 589)	139	31,89	29,725	0,0	33,33	100,0
		Woche 96 (Tag 673)	136	32,11	33,063	0,0	33,33	100,0
		Woche 108 (Tag 757)	109	32,11	30,404	0,0	33,33	100,0
	Woche 120 (Tag 841)	1	0,00	NC	0,0	0,00	0,0	
	Woche 132 (Tag 925)	1	0,00	NC	0,0	0,00	0,0	
	Woche 144 (Tag 1009)	1	0,00	NC	0,0	0,00	0,0	
	Woche 156 (Tag 1093)	1	33,33	NC	33,3	33,33	33,3	
	Behandlungsabbr.	130	35,64	30,834	0,0	33,33	100,0	
	Nachbeob. (30 d)	61	32,24	31,604	0,0	33,33	100,0	
	Placebo + bevacizumab (N=132)	Baseline [a]	126	21,96	25,002	0,0	33,33	100,0
		Woche 12 (Tag 85)	118	32,49	29,706	0,0	33,33	100,0
		Woche 24 (Tag 169)	103	28,80	30,625	0,0	33,33	100,0
		Woche 36 (Tag 253)	97	28,87	29,513	0,0	33,33	100,0
Woche 48 (Tag 337)		86	29,07	28,375	0,0	33,33	100,0	
Woche 60 (Tag 421)		71	30,99	26,018	0,0	33,33	100,0	
Woche 72 (Tag 505)		68	26,96	25,273	0,0	33,33	100,0	
Woche 84 (Tag 589)		51	28,10	32,912	0,0	33,33	100,0	
Woche 96 (Tag 673)		40	30,00	23,631	0,0	33,33	100,0	
Woche 108 (Tag 757)		32	33,33	26,774	0,0	33,33	100,0	
Behandlungsabbr.	69	34,30	27,399	0,0	33,33	100,0		
Nachbeob. (30 d)	24	30,56	30,954	0,0	33,33	100,0		

[a] Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with olaparib or placebo.  
SD = standard deviation; Min = minimum ; Max = maximum; NC = not calculated.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/smeanpr.sas gsmeanpra 06OCT2020:14:59 kvbv306

**Anhang 4-G3: EORTC QLQ-OV28 - Mittelwert über die Zeit**

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 7

Table 2.6.1 PAOLA1: Summary of EORTC QLQ-OV28 results across timepoints, by treatment group  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Parameter	Group	Time Point	n	Result					
				Mean	SD	Min	Median	Max	
EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Abdominal/gastrointestinal	Olaparib + bevacizumab (N=255)	Baseline [a]	247	20,61	18,074	0,0	16,67	77,8	
		Woche 12 (Tag 85)	226	22,44	17,765	0,0	22,22	77,8	
		Woche 24 (Tag 169)	201	22,29	18,533	0,0	16,67	77,8	
		Woche 36 (Tag 253)	174	22,12	17,566	0,0	18,33	83,3	
		Woche 48 (Tag 337)	175	22,05	18,992	0,0	16,67	94,4	
		Woche 60 (Tag 421)	164	22,80	19,423	0,0	16,67	86,7	
		Woche 72 (Tag 505)	158	21,30	17,913	0,0	16,67	77,8	
		Woche 84 (Tag 589)	139	22,07	17,795	0,0	16,67	77,8	
		Woche 96 (Tag 673)	136	23,95	19,575	0,0	22,22	77,8	
		Woche 108 (Tag 757)	108	21,12	20,290	0,0	16,67	88,9	
	Woche 120 (Tag 841)	1	11,11	NC	11,1	11,11	11,1		
	Woche 132 (Tag 925)	1	11,11	NC	11,1	11,11	11,1		
	Woche 144 (Tag 1009)	1	11,11	NC	11,1	11,11	11,1		
	Woche 156 (Tag 1093)	1	11,11	NC	11,1	11,11	11,1		
	Behandlgsabbr.	129	25,10	20,922	0,0	22,22	94,4		
	Nachbeob. (30 d)	61	26,94	23,029	0,0	22,22	88,9		
		Placebo + bevacizumab (N=132)	Baseline [a]	125	20,04	16,776	0,0	16,67	77,8
			Woche 12 (Tag 85)	116	21,75	18,549	0,0	16,67	83,3
			Woche 24 (Tag 169)	104	24,05	19,420	0,0	16,67	72,2
			Woche 36 (Tag 253)	97	23,03	17,553	0,0	22,22	66,7
		Woche 48 (Tag 337)	86	23,71	18,746	0,0	22,22	88,9	
		Woche 60 (Tag 421)	71	22,86	17,634	0,0	22,22	66,7	
		Woche 72 (Tag 505)	68	21,26	17,253	0,0	16,67	61,1	
		Woche 84 (Tag 589)	51	22,05	15,973	0,0	22,22	55,6	
		Woche 96 (Tag 673)	41	25,20	18,092	0,0	22,22	72,2	
		Woche 108 (Tag 757)	31	28,32	21,534	0,0	22,22	88,9	
		Behandlgsabbr.	69	26,80	20,441	0,0	22,22	72,2	
		Nachbeob. (30 d)	24	31,02	22,338	0,0	25,00	88,9	

[a] Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with olaparib or placebo.

SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/smeanpr.sas gsmeanprb 06OCT2020:14:59 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 7

Table 2.6.1 PAOLA1: Summary of EORTC QLQ-OV28 results across timepoints, by treatment group  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Parameter	Group	Time Point	n	Mean	SD	Result		
						Min	Median	Max
EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Körperbild	Olaparib + bevacizumab (N=255)	Baseline [a]	245	38,23	31,667	0,0	33,33	100,0
		Woche 12 (Tag 85)	224	32,66	30,127	0,0	33,33	100,0
		Woche 24 (Tag 169)	198	30,81	26,802	0,0	33,33	100,0
		Woche 36 (Tag 253)	175	29,90	29,594	0,0	33,33	100,0
		Woche 48 (Tag 337)	174	29,02	26,681	0,0	33,33	100,0
		Woche 60 (Tag 421)	162	27,06	26,206	0,0	16,67	100,0
		Woche 72 (Tag 505)	156	28,10	27,747	0,0	33,33	100,0
		Woche 84 (Tag 589)	136	27,21	27,801	0,0	16,67	100,0
		Woche 96 (Tag 673)	134	28,61	28,658	0,0	33,33	100,0
		Woche 108 (Tag 757)	108	23,61	26,877	0,0	16,67	100,0
	Woche 120 (Tag 841)	1	0,00	NC	0,0	0,00	0,0	
	Woche 132 (Tag 925)	1	16,67	NC	16,7	16,67	16,7	
	Woche 144 (Tag 1009)	1	0,00	NC	0,0	0,00	0,0	
	Woche 156 (Tag 1093)	1	0,00	NC	0,0	0,00	0,0	
	Behandlgsabbr.	129	27,26	27,238	0,0	33,33	100,0	
	Nachbeob. (30 d)	61	30,33	26,962	0,0	33,33	100,0	
	Placebo + bevacizumab (N=132)	Baseline [a]	124	39,52	33,635	0,0	33,33	100,0
		Woche 12 (Tag 85)	116	31,90	30,659	0,0	33,33	100,0
		Woche 24 (Tag 169)	103	33,66	27,710	0,0	33,33	100,0
		Woche 36 (Tag 253)	95	32,98	27,395	0,0	33,33	100,0
Woche 48 (Tag 337)		86	30,81	29,319	0,0	33,33	100,0	
Woche 60 (Tag 421)		71	27,70	29,269	0,0	16,67	100,0	
Woche 72 (Tag 505)		67	27,61	26,992	0,0	33,33	100,0	
Woche 84 (Tag 589)		51	27,45	27,853	0,0	16,67	100,0	
Woche 96 (Tag 673)		40	31,67	28,445	0,0	33,33	100,0	
Woche 108 (Tag 757)		31	31,72	28,660	0,0	33,33	83,3	
Behandlgsabbr.	69	34,06	28,787	0,0	33,33	100,0		
Nachbeob. (30 d)	23	31,16	29,432	0,0	33,33	100,0		

[a] Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with olaparib or placebo.  
SD = standard deviation; Min = minimum ; Max = maximum; NC = not calculated.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/smeanpr.sas gsmeanprb 06OCT2020:14:59 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 7

Table 2.6.1 PAOLA1: Summary of EORTC QLQ-OV28 results across timepoints, by treatment group  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Parameter	Group	Time Point	n	Mean	SD	Result		
						Min	Median	Max
EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Nebenwirkungen der Chemotherapie	Olaparib + bevacizumab (N=255)	Baseline [a]	247	25,75	18,713	0,0	26,67	88,9
		Woche 12 (Tag 85)	226	25,16	18,157	0,0	20,00	93,3
		Woche 24 (Tag 169)	200	24,84	17,435	0,0	20,00	86,7
		Woche 36 (Tag 253)	173	23,54	15,963	0,0	20,00	100,0
		Woche 48 (Tag 337)	172	22,61	15,850	0,0	20,00	80,0
		Woche 60 (Tag 421)	164	21,67	17,780	0,0	20,00	86,7
		Woche 72 (Tag 505)	158	21,07	18,845	0,0	13,33	80,0
		Woche 84 (Tag 589)	138	20,23	16,633	0,0	13,33	93,3
		Woche 96 (Tag 673)	135	21,63	18,349	0,0	20,00	93,3
		Woche 108 (Tag 757)	108	19,65	18,593	0,0	13,33	93,3
	Woche 120 (Tag 841)	1	20,00	NC	20,0	20,00	20,0	
	Woche 132 (Tag 925)	1	26,67	NC	26,7	26,67	26,7	
	Woche 144 (Tag 1009)	1	20,00	NC	20,0	20,00	20,0	
	Woche 156 (Tag 1093)	1	26,67	NC	26,7	26,67	26,7	
	Behandlgsabbr.	129	20,96	17,050	0,0	20,00	93,3	
	Nachbeob. (30 d)	61	20,33	16,619	0,0	20,00	66,7	
	Placebo + bevacizumab (N=132)	Baseline [a]	124	24,38	16,810	0,0	20,00	93,3
		Woche 12 (Tag 85)	116	26,03	17,598	0,0	26,67	100,0
		Woche 24 (Tag 169)	104	26,33	15,675	0,0	26,67	60,0
		Woche 36 (Tag 253)	96	24,53	16,073	0,0	23,33	66,7
Woche 48 (Tag 337)		84	24,15	17,368	0,0	20,00	66,7	
Woche 60 (Tag 421)		71	21,22	16,169	0,0	20,00	100,0	
Woche 72 (Tag 505)		68	18,70	16,207	0,0	20,00	66,7	
Woche 84 (Tag 589)		51	17,88	16,971	0,0	13,33	66,7	
Woche 96 (Tag 673)		41	20,61	16,439	0,0	20,00	60,0	
Woche 108 (Tag 757)		31	24,73	22,522	0,0	13,33	100,0	
Behandlgsabbr.	69	23,21	16,973	0,0	20,00	66,7		
Nachbeob. (30 d)	23	24,93	22,761	0,0	20,00	100,0		

[a] Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with olaparib or placebo.  
SD = standard deviation; Min = minimum ; Max = maximum; NC = not calculated.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/smeanpr.sas gsmeanprb 06OCT2020:14:59 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 4 von 7

Table 2.6.1 PAOLA1: Summary of EORTC QLQ-OV28 results across timepoints, by treatment group  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Parameter	Group	Time Point	n	Mean	SD	Result				
						Min	Median	Max		
EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Einstellung zur Krankheit/Behandlung	Olaparib + bevacizumab (N=255)	Baseline [a]	243	56,88	27,626	0,0	55,56	100,0		
		Woche 12 (Tag 85)	223	51,57	26,168	0,0	55,56	100,0		
		Woche 24 (Tag 169)	197	48,67	24,111	0,0	44,44	100,0		
		Woche 36 (Tag 253)	175	45,21	25,793	0,0	44,44	100,0		
		Woche 48 (Tag 337)	173	43,93	25,468	0,0	44,44	100,0		
		Woche 60 (Tag 421)	164	40,14	25,083	0,0	33,33	100,0		
		Woche 72 (Tag 505)	155	38,85	24,336	0,0	33,33	100,0		
		Woche 84 (Tag 589)	136	40,11	24,611	0,0	33,33	100,0		
		Woche 96 (Tag 673)	136	38,11	25,945	0,0	33,33	100,0		
		Woche 108 (Tag 757)	106	35,01	22,670	0,0	33,33	100,0		
		Woche 120 (Tag 841)	1	11,11	NC	11,1	11,11	11,1		
		Woche 132 (Tag 925)	1	11,11	NC	11,1	11,11	11,1		
		Woche 144 (Tag 1009)	1	11,11	NC	11,1	11,11	11,1		
		Woche 156 (Tag 1093)	1	22,22	NC	22,2	22,22	22,2		
		Behandlsabbr.	128	43,79	25,355	0,0	33,33	100,0		
		Nachbeob. (30 d)	59	40,87	24,711	0,0	33,33	88,9		
			Placebo + bevacizumab (N=132)	Baseline [a]	124	56,94	26,926	0,0	55,56	100,0
				Woche 12 (Tag 85)	114	48,20	28,188	0,0	44,44	100,0
				Woche 24 (Tag 169)	103	47,57	26,503	0,0	44,44	100,0
			Woche 36 (Tag 253)	94	45,33	26,516	0,0	44,44	100,0	
		Woche 48 (Tag 337)	84	39,81	25,884	0,0	33,33	100,0		
		Woche 60 (Tag 421)	69	40,66	25,786	0,0	33,33	100,0		
		Woche 72 (Tag 505)	67	36,98	28,795	0,0	33,33	100,0		
		Woche 84 (Tag 589)	51	37,69	28,465	0,0	33,33	100,0		
		Woche 96 (Tag 673)	40	42,50	29,115	0,0	38,89	100,0		
		Woche 108 (Tag 757)	31	43,73	29,805	0,0	44,44	100,0		
		Behandlsabbr.	67	47,35	23,676	0,0	44,44	88,9		
		Nachbeob. (30 d)	23	49,28	29,555	0,0	55,56	100,0		

[a] Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with olaparib or placebo.  
SD = standard deviation; Min = minimum ; Max = maximum; NC = not calculated.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/smeanpr.sas gsmeanprb 06OCT2020:14:59 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 5 von 7

Table 2.6.1 PAOLA1: Summary of EORTC QLQ-OV28 results across timepoints, by treatment group  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Parameter	Group	Time Point	n	Mean	SD	Result				
						Min	Median	Max		
EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Hormonell	Olaparib + bevacizumab (N=255)	Baseline [a]	246	26,36	29,812	0,0	16,67	100,0		
		Woche 12 (Tag 85)	225	20,52	26,586	0,0	16,67	100,0		
		Woche 24 (Tag 169)	198	20,12	26,192	0,0	16,67	100,0		
		Woche 36 (Tag 253)	175	22,67	27,806	0,0	16,67	100,0		
		Woche 48 (Tag 337)	173	21,19	26,237	0,0	16,67	100,0		
		Woche 60 (Tag 421)	164	22,76	27,878	0,0	16,67	100,0		
		Woche 72 (Tag 505)	158	25,00	30,200	0,0	16,67	100,0		
		Woche 84 (Tag 589)	137	27,49	30,154	0,0	16,67	100,0		
		Woche 96 (Tag 673)	136	25,49	28,899	0,0	16,67	100,0		
		Woche 108 (Tag 757)	108	25,15	27,953	0,0	16,67	100,0		
		Woche 120 (Tag 841)	1	16,67	NC	16,7	16,67	16,7		
		Woche 132 (Tag 925)	1	16,67	NC	16,7	16,67	16,7		
		Woche 144 (Tag 1009)	1	33,33	NC	33,3	33,33	33,3		
		Woche 156 (Tag 1093)	1	16,67	NC	16,7	16,67	16,7		
		Behandlsabbr.	129	23,26	26,551	0,0	16,67	100,0		
		Nachbeob. (30 d)	61	21,04	25,802	0,0	16,67	100,0		
			Placebo + bevacizumab (N=132)	Baseline [a]	123	26,42	31,502	0,0	16,67	100,0
				Woche 12 (Tag 85)	115	28,99	30,033	0,0	16,67	100,0
				Woche 24 (Tag 169)	103	24,76	27,600	0,0	16,67	100,0
			Woche 36 (Tag 253)	97	22,34	27,731	0,0	16,67	100,0	
		Woche 48 (Tag 337)	84	25,00	26,447	0,0	16,67	100,0		
		Woche 60 (Tag 421)	71	23,94	26,537	0,0	16,67	100,0		
		Woche 72 (Tag 505)	68	25,49	28,863	0,0	16,67	100,0		
		Woche 84 (Tag 589)	51	22,88	26,449	0,0	16,67	100,0		
		Woche 96 (Tag 673)	41	24,39	26,899	0,0	16,67	100,0		
		Woche 108 (Tag 757)	31	28,49	26,941	0,0	33,33	100,0		
		Behandlsabbr.	69	26,09	27,338	0,0	16,67	100,0		
		Nachbeob. (30 d)	23	19,57	21,113	0,0	16,67	66,7		

[a] Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with olaparib or placebo.  
SD = standard deviation; Min = minimum ; Max = maximum; NC = not calculated.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/smeanpr.sas gsmeanprb 06OCT2020:14:59 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 6 von 7

Table 2.6.1 PAOLA1: Summary of EORTC QLQ-OV28 results across timepoints, by treatment group  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Parameter	Group	Time Point	n	Mean	SD	Result		
						Min	Median	Max
EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Periphere Neuropathie	Olaparib + bevacizumab (N=255)	Baseline [a]	247	42,58	34,808	0,0	33,33	100,0
		Woche 12 (Tag 85)	227	34,51	31,217	0,0	33,33	100,0
		Woche 24 (Tag 169)	200	28,08	28,920	0,0	16,67	100,0
		Woche 36 (Tag 253)	173	28,90	30,599	0,0	33,33	100,0
		Woche 48 (Tag 337)	173	26,69	28,001	0,0	16,67	100,0
		Woche 60 (Tag 421)	164	27,74	27,954	0,0	33,33	100,0
		Woche 72 (Tag 505)	158	25,32	27,629	0,0	16,67	100,0
		Woche 84 (Tag 589)	139	24,82	29,717	0,0	16,67	100,0
		Woche 96 (Tag 673)	135	26,05	29,829	0,0	16,67	100,0
		Woche 108 (Tag 757)	108	25,31	28,229	0,0	16,67	100,0
	Woche 120 (Tag 841)	1	33,33	NC	33,3	33,33	33,3	
	Woche 132 (Tag 925)	1	33,33	NC	33,3	33,33	33,3	
	Woche 144 (Tag 1009)	1	33,33	NC	33,3	33,33	33,3	
	Woche 156 (Tag 1093)	1	50,00	NC	50,0	50,00	50,0	
	Behandlungsabbr.	129	29,59	29,773	0,0	16,67	100,0	
	Nachbeob. (30 d)	61	29,78	30,141	0,0	33,33	100,0	
	Placebo + bevacizumab (N=132)	Baseline [a]	124	45,43	35,201	0,0	33,33	100,0
	Woche 12 (Tag 85)	116	35,06	34,219	0,0	33,33	100,0	
	Woche 24 (Tag 169)	104	31,41	30,130	0,0	33,33	100,0	
	Woche 36 (Tag 253)	96	26,04	28,899	0,0	16,67	100,0	
Woche 48 (Tag 337)	84	25,99	28,146	0,0	16,67	100,0		
Woche 60 (Tag 421)	71	25,82	28,283	0,0	16,67	100,0		
Woche 72 (Tag 505)	68	23,77	28,260	0,0	16,67	100,0		
Woche 84 (Tag 589)	51	25,82	28,346	0,0	16,67	100,0		
Woche 96 (Tag 673)	41	26,42	30,726	0,0	16,67	100,0		
Woche 108 (Tag 757)	31	25,27	28,826	0,0	16,67	100,0		
Behandlungsabbr.	69	24,40	25,176	0,0	16,67	100,0		
Nachbeob. (30 d)	23	19,57	22,837	0,0	16,67	66,7		

[a] Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with olaparib or placebo.  
SD = standard deviation; Min = minimum ; Max = maximum; NC = not calculated.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/smeanpr.sas gsmeanprb 06OCT2020:14:59 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 7 von 7

Table 2.6.1 PAOLA1: Summary of EORTC QLQ-OV28 results across timepoints, by treatment group  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Parameter	Group	Time Point	n	Mean	SD	Result		
						Min	Median	Max
EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Weitere Einzelpunkte	Olaparib + bevacizumab (N=255)	Baseline [a]	246	24,33	23,007	0,0	22,22	100,0
		Woche 12 (Tag 85)	226	17,15	18,534	0,0	11,11	100,0
		Woche 24 (Tag 169)	200	14,36	15,377	0,0	11,11	66,7
		Woche 36 (Tag 253)	174	14,94	16,385	0,0	11,11	83,3
		Woche 48 (Tag 337)	175	13,90	14,002	0,0	11,11	58,3
		Woche 60 (Tag 421)	164	15,55	16,269	0,0	11,11	88,9
		Woche 72 (Tag 505)	158	15,72	16,148	0,0	11,11	66,7
		Woche 84 (Tag 589)	138	14,88	15,645	0,0	11,11	58,3
		Woche 96 (Tag 673)	136	15,48	14,894	0,0	11,11	66,7
		Woche 108 (Tag 757)	108	13,45	14,822	0,0	11,11	66,7
	Woche 120 (Tag 841)	1	0,00	NC	0,0	0,00	0,0	
	Woche 132 (Tag 925)	1	0,00	NC	0,0	0,00	0,0	
	Woche 144 (Tag 1009)	1	0,00	NC	0,0	0,00	0,0	
	Woche 156 (Tag 1093)	1	0,00	NC	0,0	0,00	0,0	
	Behandlungsabbr.	129	16,04	16,530	0,0	11,11	83,3	
	Nachbeob. (30 d)	61	17,30	19,625	0,0	11,11	66,7	
	Placebo + bevacizumab (N=132)	Baseline [a]	125	28,07	25,375	0,0	25,00	75,0
	Woche 12 (Tag 85)	116	11,35	17,090	0,0	0,00	91,7	
	Woche 24 (Tag 169)	104	10,31	16,163	0,0	4,17	83,3	
	Woche 36 (Tag 253)	97	8,33	10,261	0,0	0,00	33,3	
Woche 48 (Tag 337)	86	8,33	11,770	0,0	0,00	50,0		
Woche 60 (Tag 421)	71	10,52	14,077	0,0	11,11	66,7		
Woche 72 (Tag 505)	68	12,17	15,305	0,0	11,11	55,6		
Woche 84 (Tag 589)	51	12,58	15,834	0,0	8,33	58,3		
Woche 96 (Tag 673)	41	11,38	16,135	0,0	0,00	58,3		
Woche 108 (Tag 757)	31	12,90	15,901	0,0	8,33	50,0		
Behandlungsabbr.	69	15,30	19,196	0,0	11,11	83,3		
Nachbeob. (30 d)	24	13,54	18,558	0,0	11,11	75,0		

[a] Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with olaparib or placebo.  
SD = standard deviation; Min = minimum ; Max = maximum; NC = not calculated.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/smeanpr.sas gsmeanprb 06OCT2020:14:59 kvbv306

**Anhang 4-G4: EQ-5D VAS - Mittelwert über die Zeit**

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Table 2.7.1 PAOLA1: Summary of EQ-5D-5L results across timepoints, by treatment group  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Parameter	Group	Time Point	n	Result					
				Mean	SD	Min	Median	Max	
EQ-5D-5L Visuelle Analogskala	Olaparib + bevacizumab (N=255)	Baseline [a]	244	72,3	16,40	10	75,0	100	
		Woche 12 (Tag 85)	225	71,3	15,75	20	70,0	100	
		Woche 24 (Tag 169)	202	72,4	15,74	1	75,0	100	
		Woche 36 (Tag 253)	179	73,1	15,77	25	75,0	100	
		Woche 48 (Tag 337)	174	73,7	15,76	20	75,0	100	
		Woche 60 (Tag 421)	164	75,5	15,29	30	80,0	100	
		Woche 72 (Tag 505)	160	75,0	16,17	7	80,0	100	
		Woche 84 (Tag 589)	137	75,7	15,09	40	80,0	100	
		Woche 96 (Tag 673)	135	76,7	15,26	30	80,0	100	
		Woche 108 (Tag 757)	109	78,7	15,36	40	80,0	100	
	Woche 120 (Tag 841)	1	70,0	NC	70	70,0	70		
	Woche 132 (Tag 925)	1	75,0	NC	75	75,0	75		
	Woche 144 (Tag 1009)	1	75,0	NC	75	75,0	75		
	Woche 156 (Tag 1093)	1	75,0	NC	75	75,0	75		
	Behandlgsabbr.	130	73,3	18,88	1	75,0	100		
	Nachbeob. (30 d)	60	75,8	16,68	20	80,0	100		
		Placebo + bevacizumab (N=132)	Baseline [a]	127	72,1	14,76	35	70,0	100
	Woche 12 (Tag 85)		117	71,6	15,92	25	75,0	100	
	Woche 24 (Tag 169)		104	71,6	15,53	30	72,5	98	
	Woche 36 (Tag 253)		97	73,3	13,80	40	75,0	100	
Woche 48 (Tag 337)	84		73,4	16,09	30	75,0	100		
Woche 60 (Tag 421)	68		77,9	13,27	35	80,0	100		
Woche 72 (Tag 505)	67		77,8	14,88	40	80,0	100		
Woche 84 (Tag 589)	51		79,0	13,30	50	80,0	100		
Woche 96 (Tag 673)	41		79,7	13,30	40	80,0	100		
Woche 108 (Tag 757)	31		78,9	16,32	30	80,0	100		
Behandlgsabbr.	69	71,2	16,07	35	73,0	100			
Nachbeob. (30 d)	21	75,4	21,45	30	80,0	100			

[a] Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with olaparib or placebo.

SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.

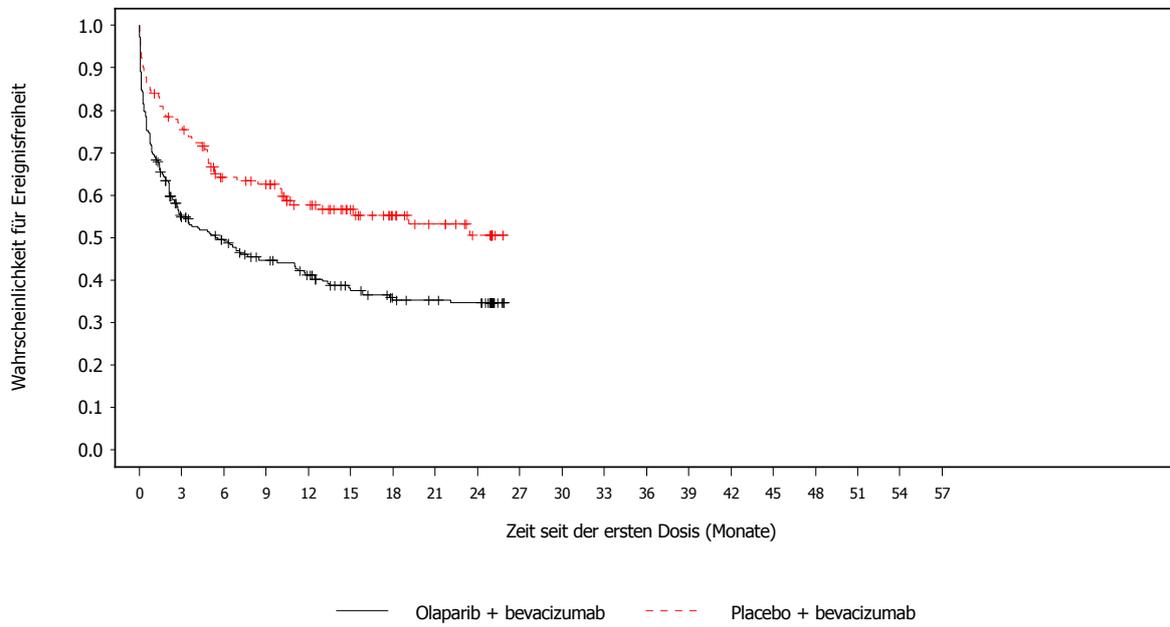
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/smeanpr.sas gsmeanprc 06OCT2020:14:59 kvbv306

**Anhang 4-G5: Kaplan-Meier-Kurven: UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT**

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.2 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

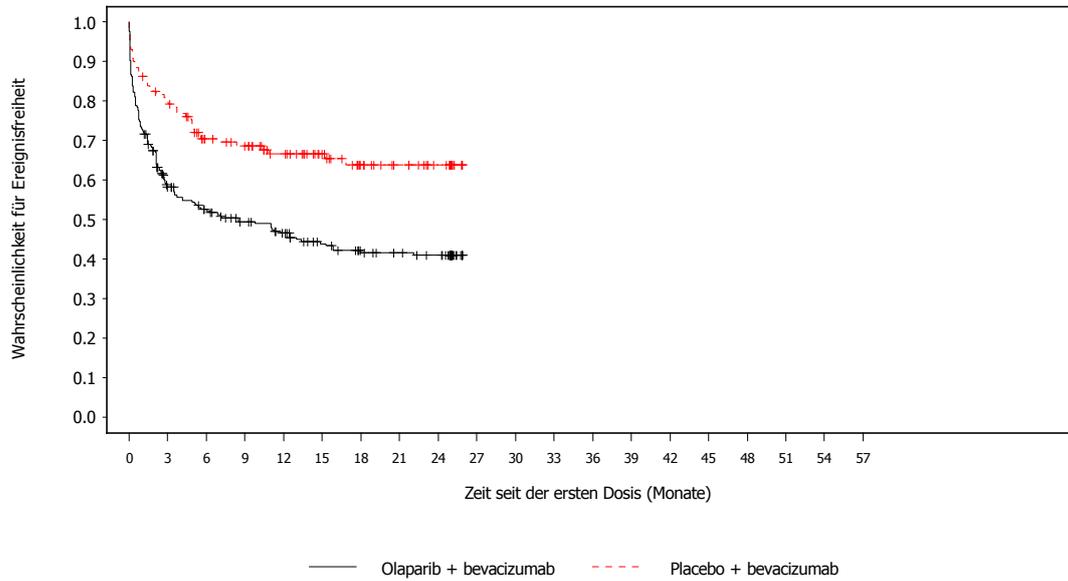
255	129	111	95	84	70	60	57	55	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
131	98	75	70	56	43	32	25	18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtttemainaebab 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.3 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Ermuedung  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

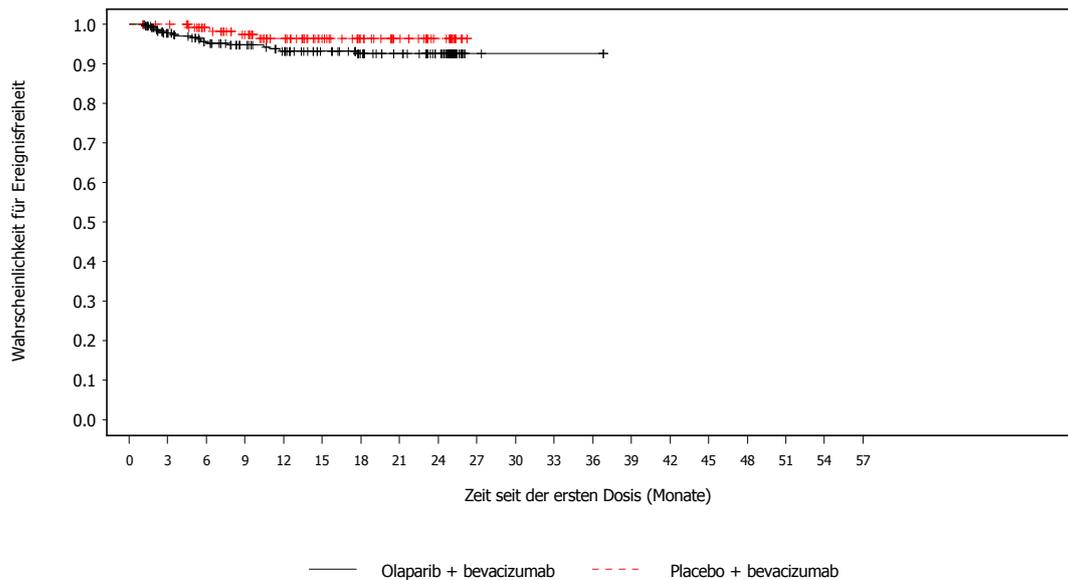
255	137	118	104	93	79	69	65	61	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	103	82	76	64	51	38	31	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebac 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.4 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Fieber  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

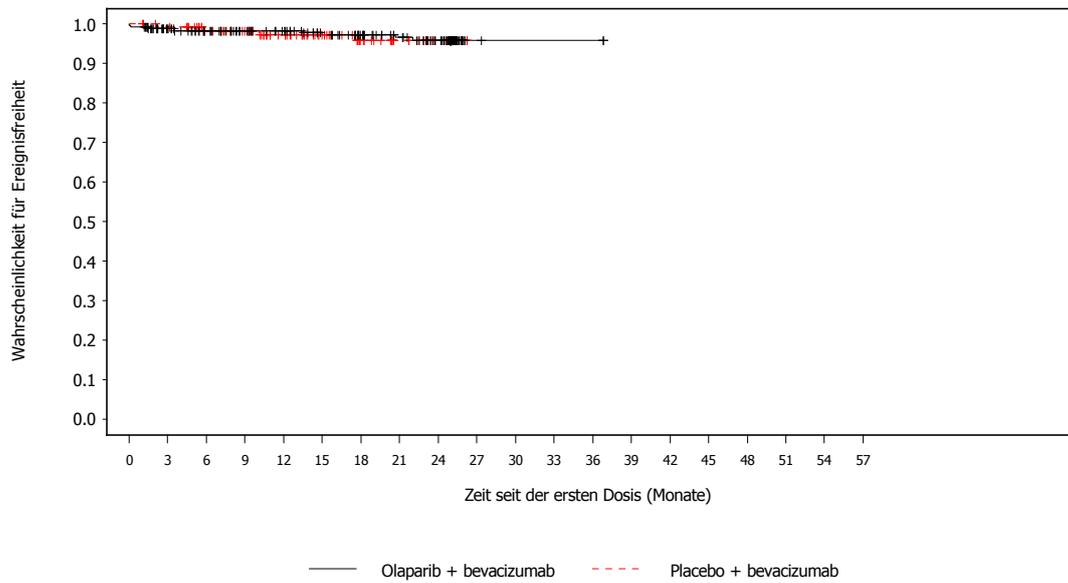
255	229	210	196	185	169	155	144	130	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	128	114	103	88	71	60	48	36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebad 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.5 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Oedem  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

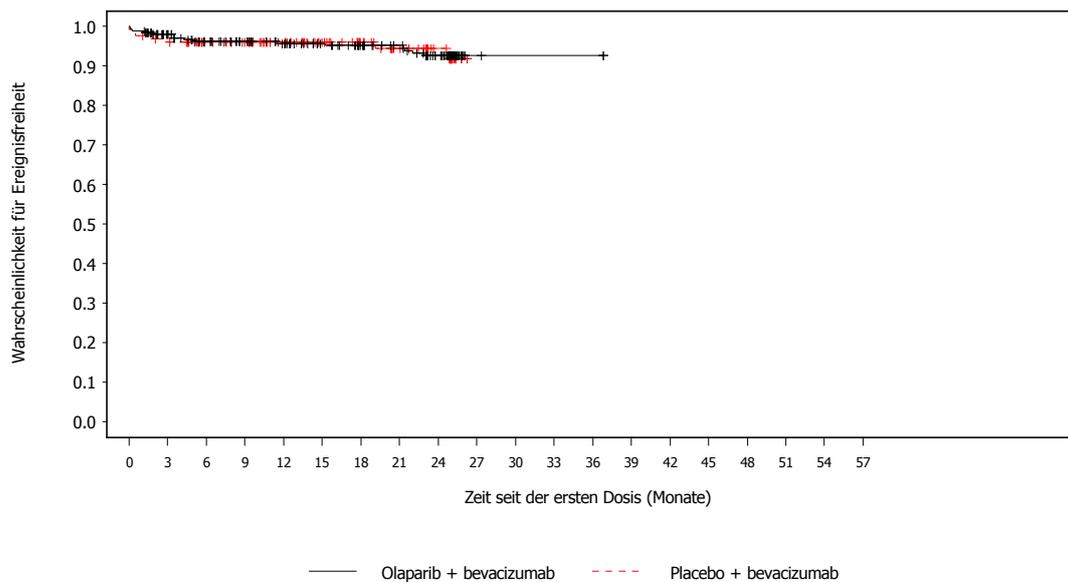
255	231	214	200	191	176	162	148	134	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	127	113	104	88	71	58	46	35	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebae 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.6 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Oedem peripher  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	229	210	198	188	173	160	148	129	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	124	111	104	89	73	61	49	37	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

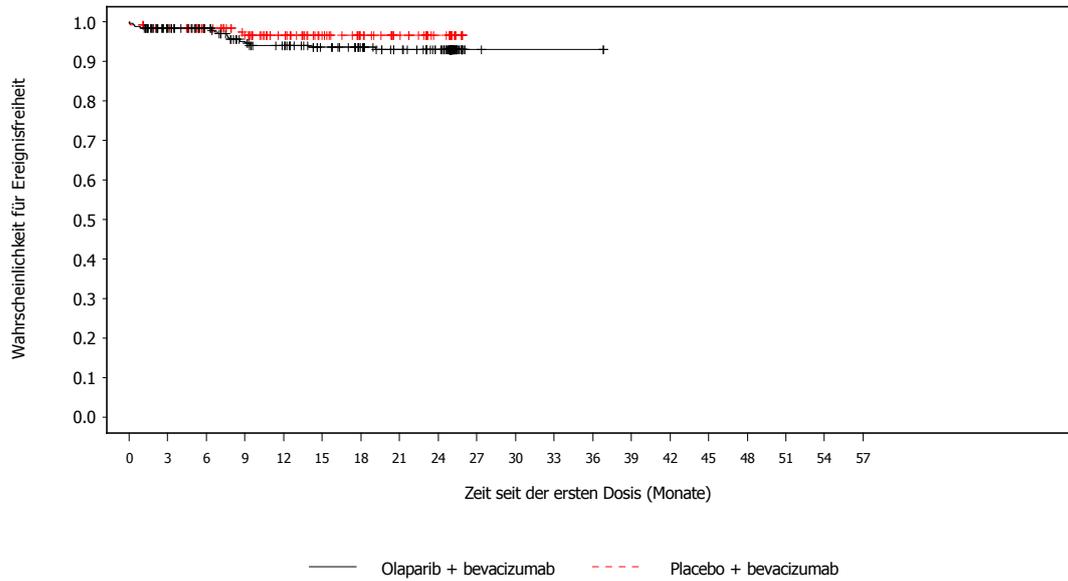
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebaf 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.7 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Schleimhautentzündung  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

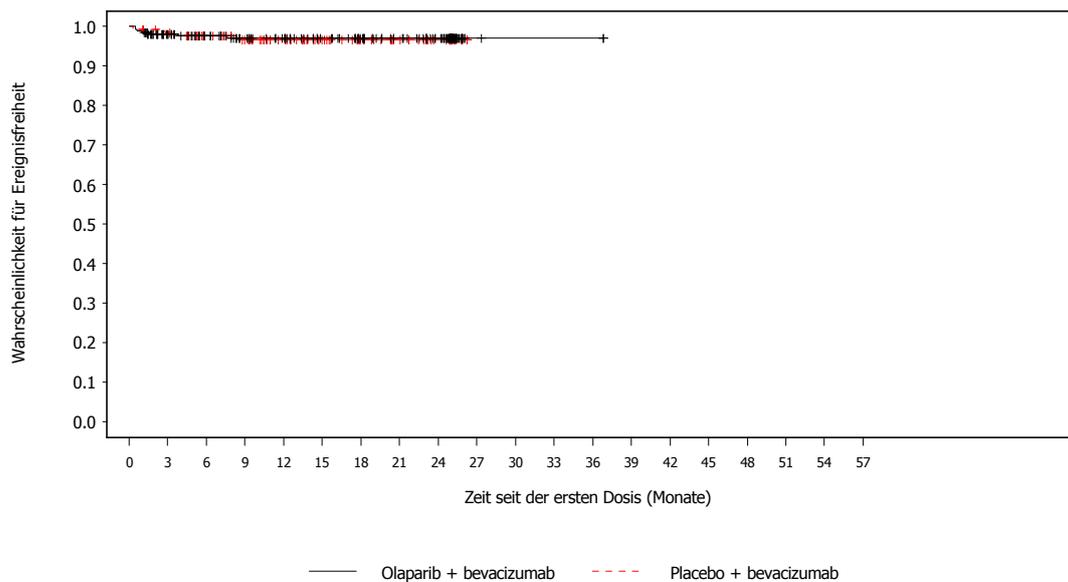
255	231	215	195	186	170	158	145	131	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
131	126	113	102	87	70	58	47	35	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtttemainaebag 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.8 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Schmerz  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	229	212	199	190	175	162	149	134	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	126	113	103	89	72	60	49	37	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

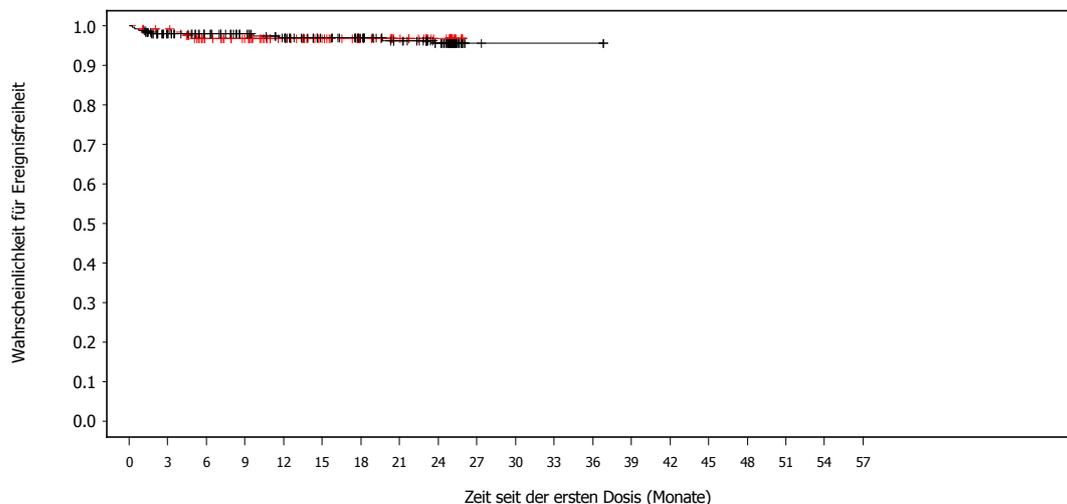
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtttemainaebah 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.9 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE SOC: Augenerkrankungen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

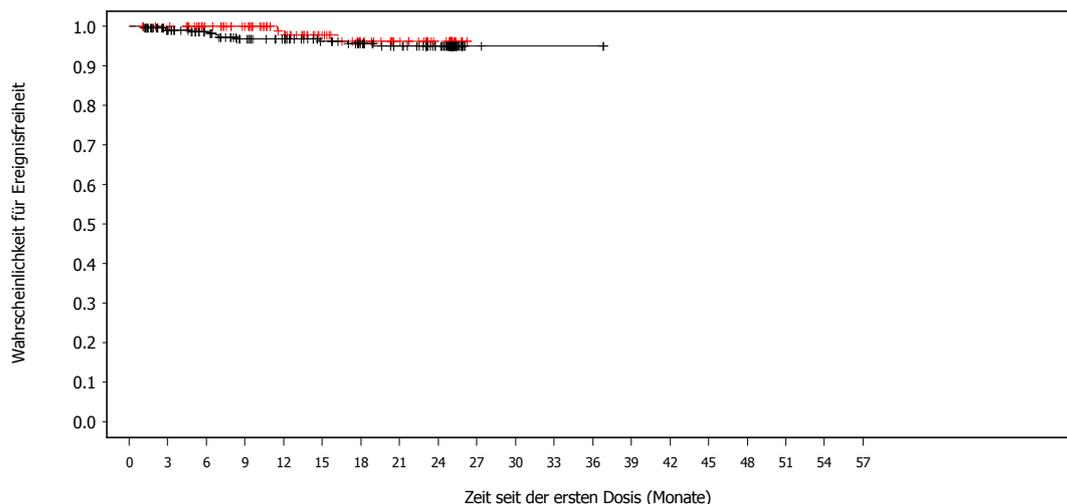
255	229	213	199	189	173	161	147	130	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
131	127	111	103	88	71	59	48	36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebai 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.10 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE SOC: Chirurgische und medizinische Eingriffe  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

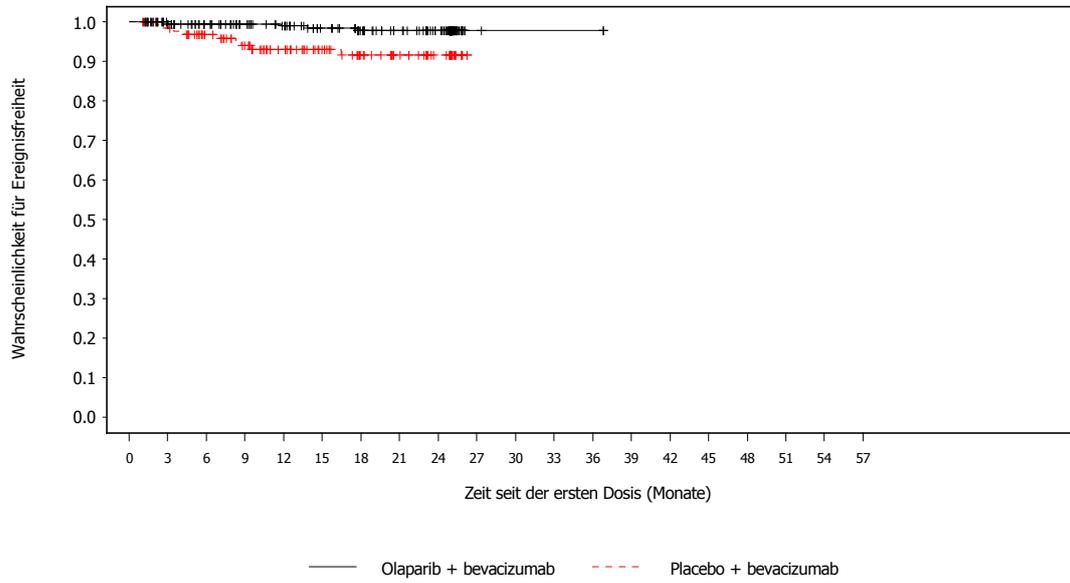
255	232	215	197	188	172	160	148	132	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	128	115	106	90	72	59	47	35	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebaj 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.11 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE SOC: Endokrine Erkrankungen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

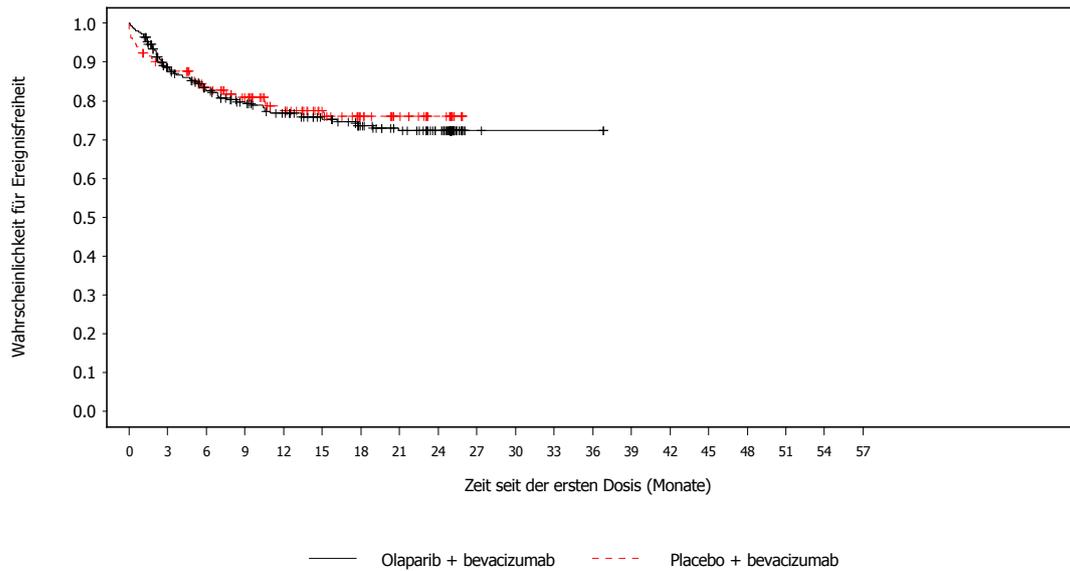
255	233	217	203	193	176	163	150	134	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	126	111	99	83	68	55	45	34	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttemainaebak 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.12 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

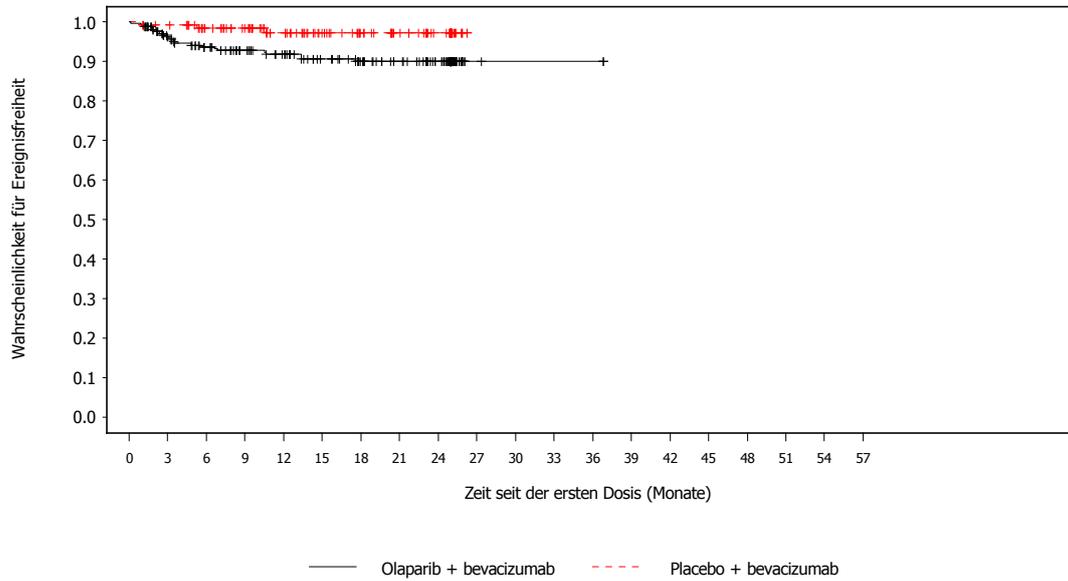
255	207	183	166	153	138	124	113	100	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	113	96	84	68	53	42	34	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttemainaebal 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.13 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Dyspnoe  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

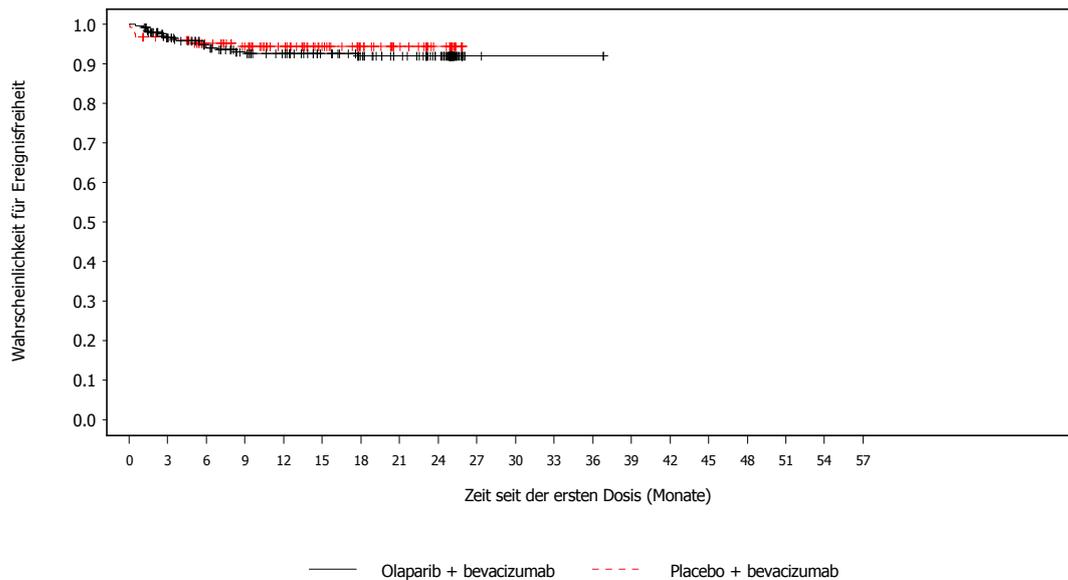
255	225	206	191	180	164	151	138	122	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
131	127	114	105	90	73	61	50	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaeban 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.14 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Epistaxis  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

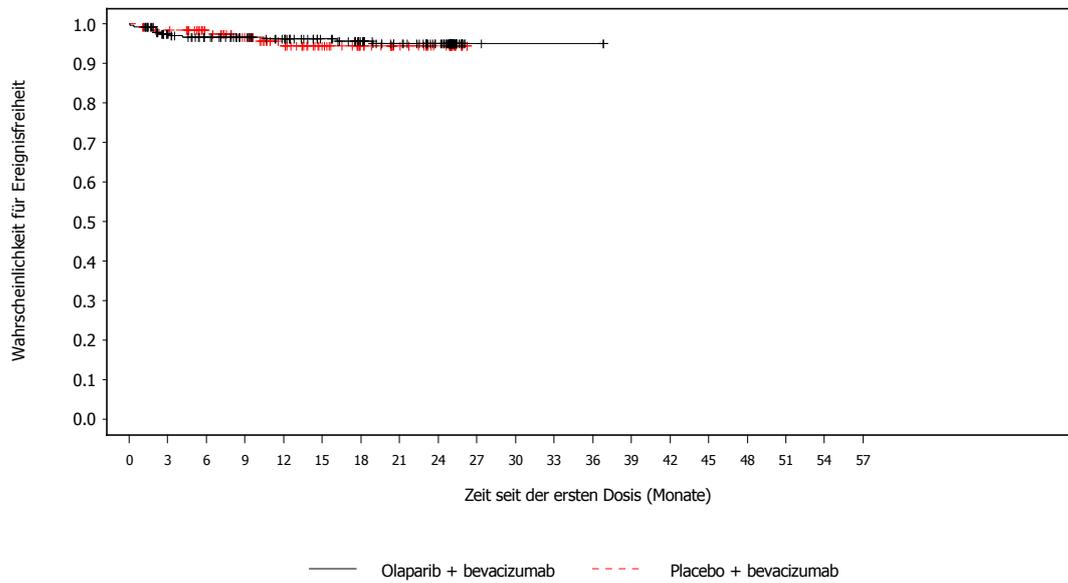
255	227	206	190	181	167	154	143	128	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	123	110	100	85	68	56	44	32	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaeban 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.15 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Husten  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

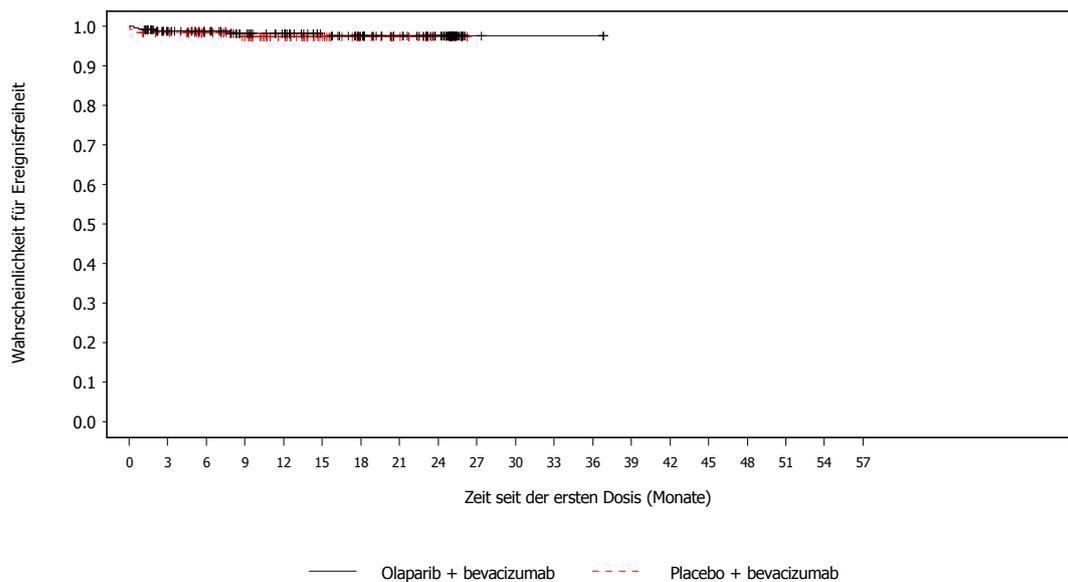
255	228	213	200	190	174	160	146	130	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
131	126	113	102	85	70	58	47	36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebao 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.16 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Rhinorrhoe  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

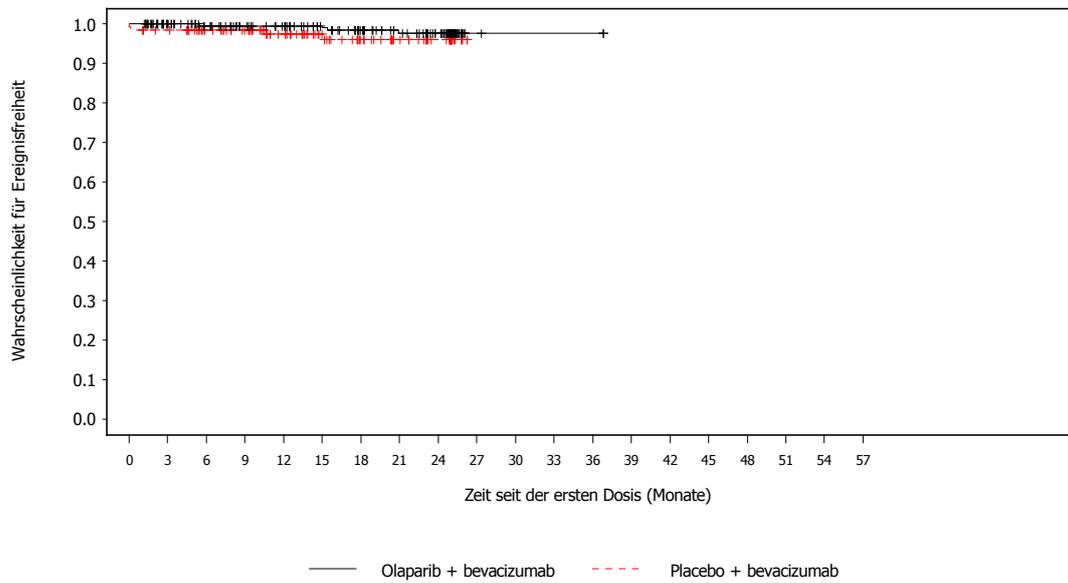
255	231	216	201	192	176	162	149	134	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	126	113	103	88	71	59	48	36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebap 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.17 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Schmerzen im Oropharynx  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

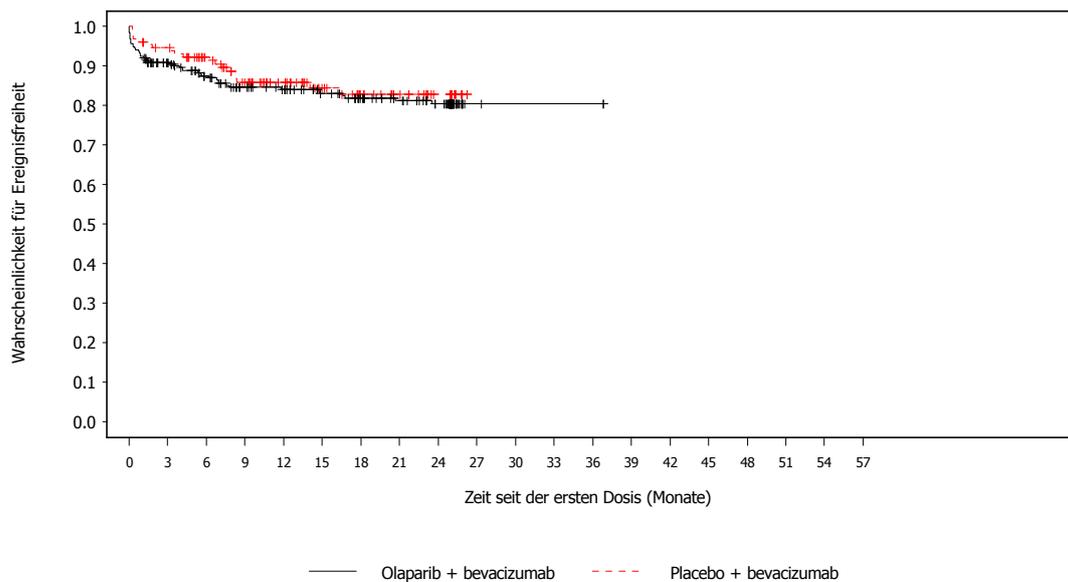
255	234	217	203	195	178	164	150	136	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	126	113	104	88	71	59	47	36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtttemainaebaq 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.18 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

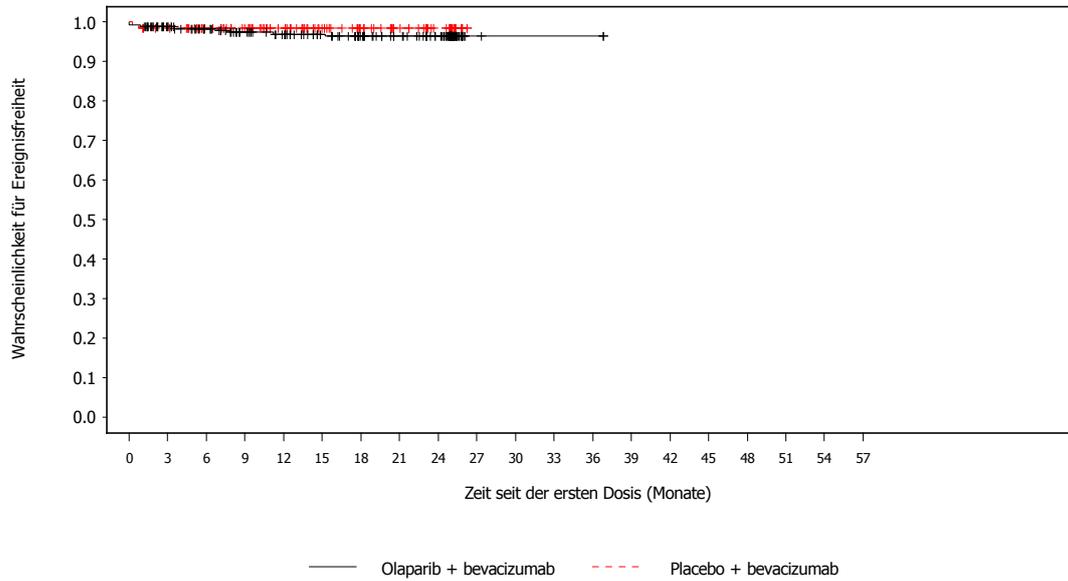
255	214	191	172	164	149	136	123	111	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	121	105	89	74	57	46	38	28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtttemainaebar 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.19 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Alopezie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

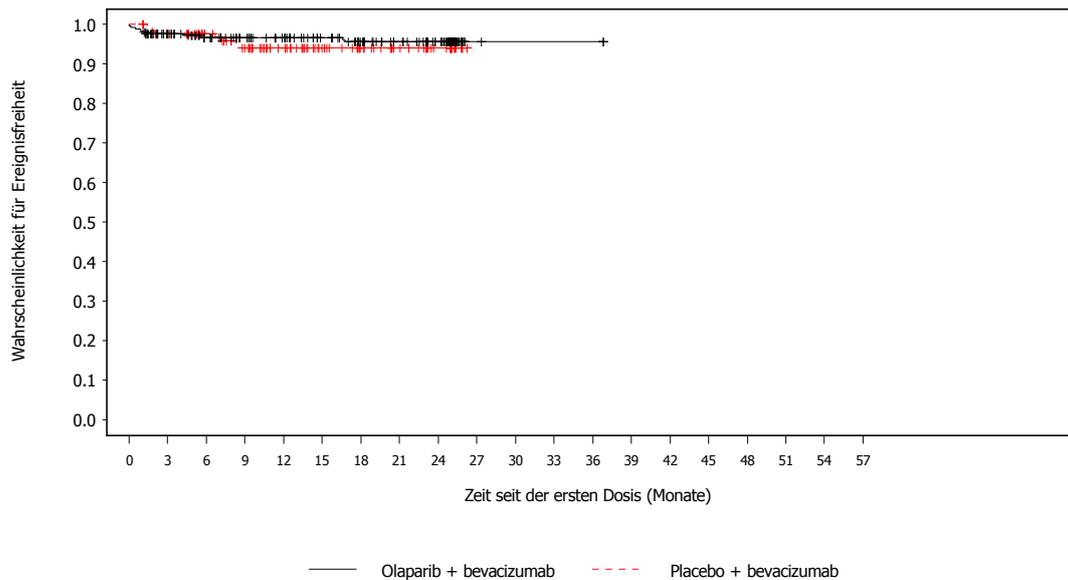
255	232	216	200	190	175	161	148	135	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	126	113	104	89	72	60	48	36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebas 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.20 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Ausschlag  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	229	211	198	189	174	159	146	131	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	125	112	99	84	67	56	46	34	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

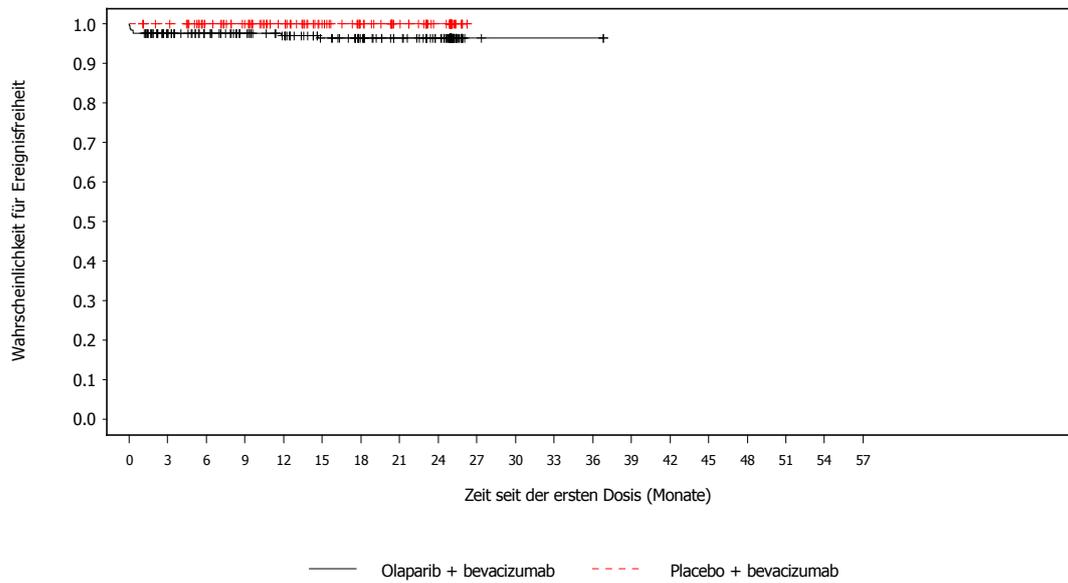
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebab 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.21 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Erythem  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

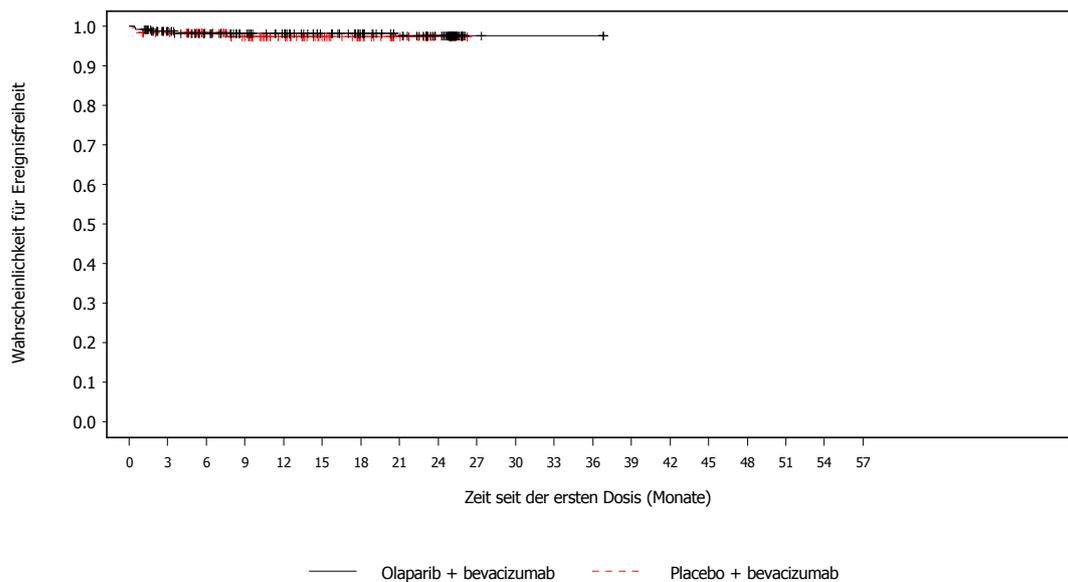
255	228	212	198	188	171	158	145	131	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
131	128	115	106	91	74	62	50	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtttemainaebau 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.22 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Pruritus  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

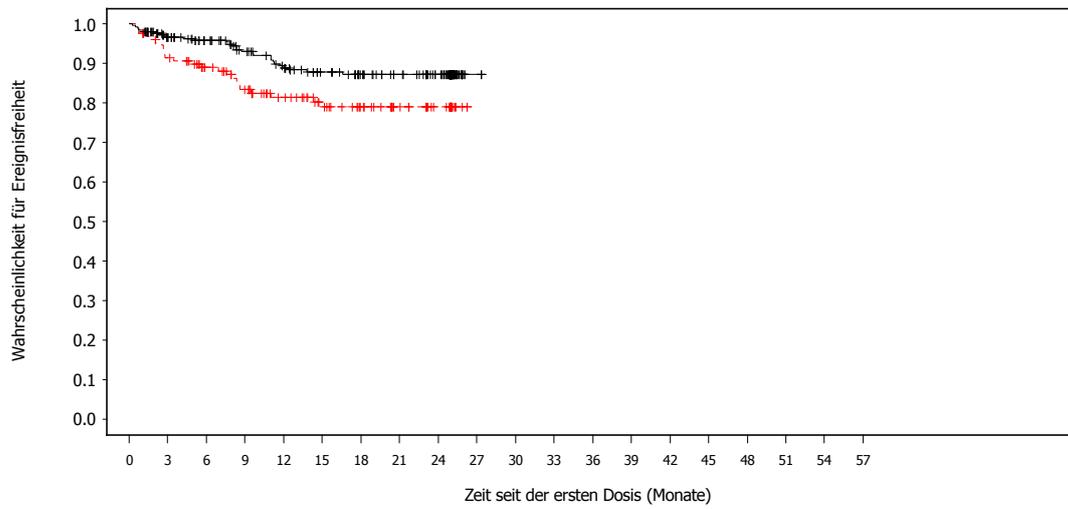
255	231	214	200	191	175	163	149	133	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	126	113	103	88	72	60	48	36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtttemainaeav 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.23 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

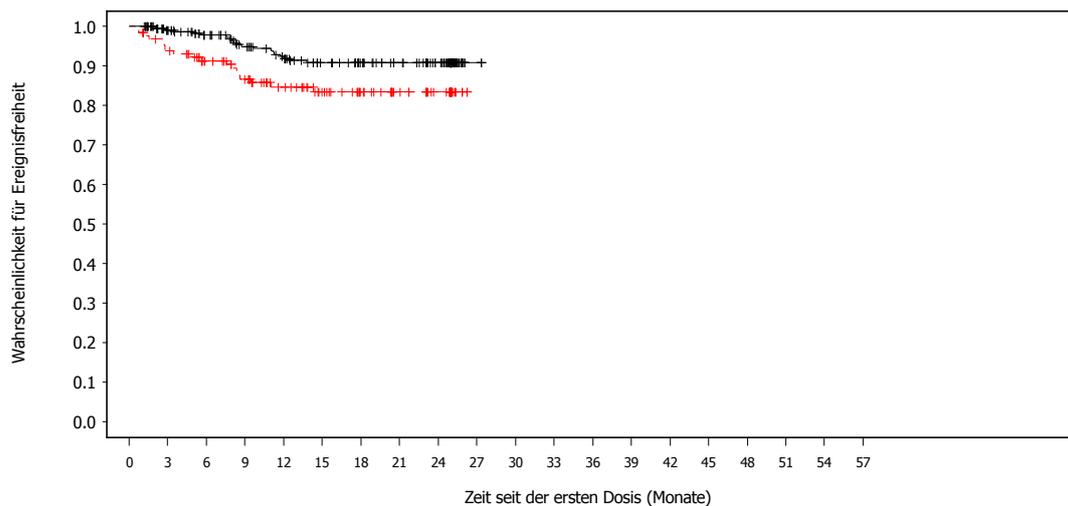
255	226	208	189	174	158	145	134	119	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
131	117	102	89	75	63	52	40	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebaw 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.24 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Proteinurie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

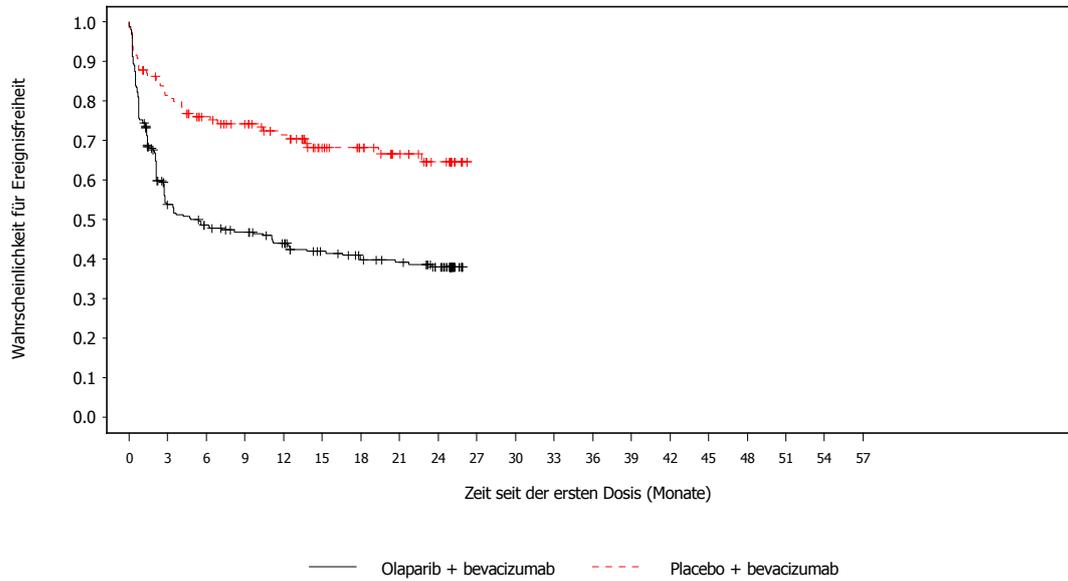
255	232	213	194	180	163	151	140	125	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	120	105	93	79	65	53	41	31	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebax 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.25 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

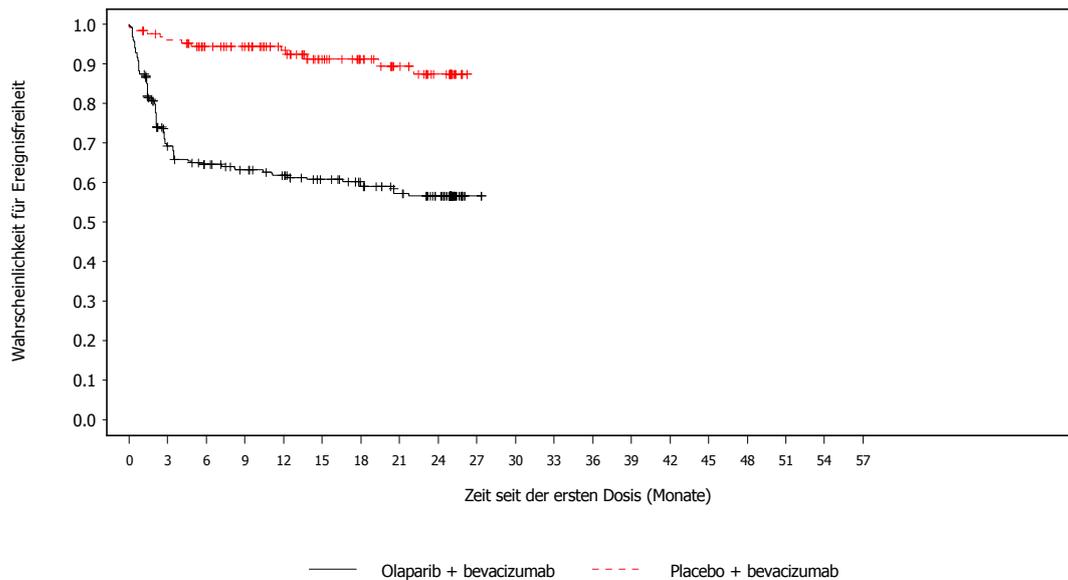
255	125	110	102	91	79	71	67	57	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
131	104	90	82	72	55	48	37	27	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebay 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.26 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Anaemie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

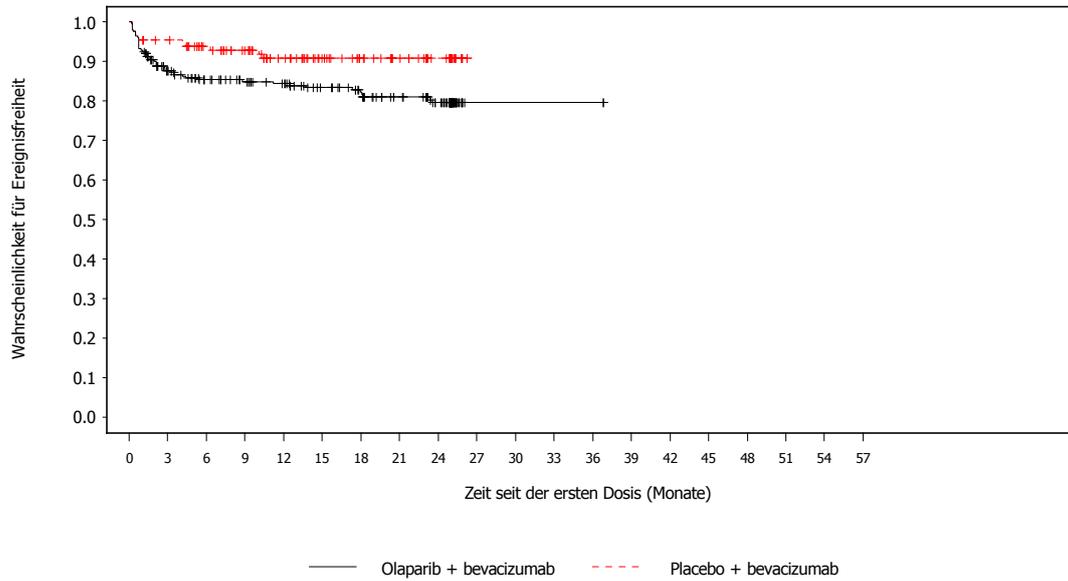
255	161	144	135	127	116	105	94	83	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	123	110	102	88	70	59	46	34	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebaz 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.27 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Leukopenie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

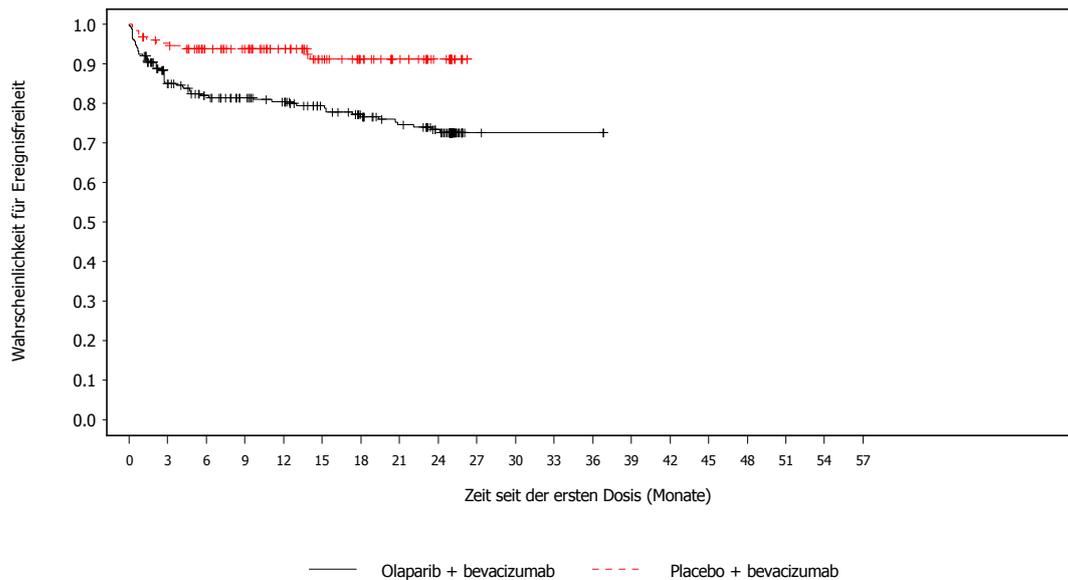
255	205	185	174	166	151	140	126	111	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	122	108	98	83	68	58	48	37	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtemainaebba 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.28 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Lymphopenie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

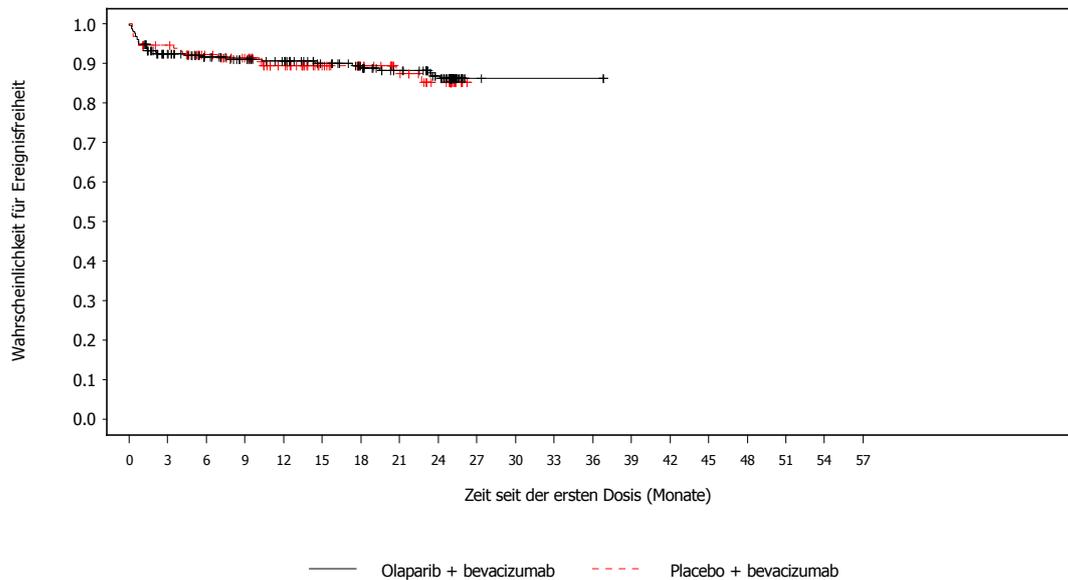
255	199	181	168	159	142	127	116	104	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	122	108	100	86	68	57	46	34	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtemainaebbb 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.29 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Neutropenie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

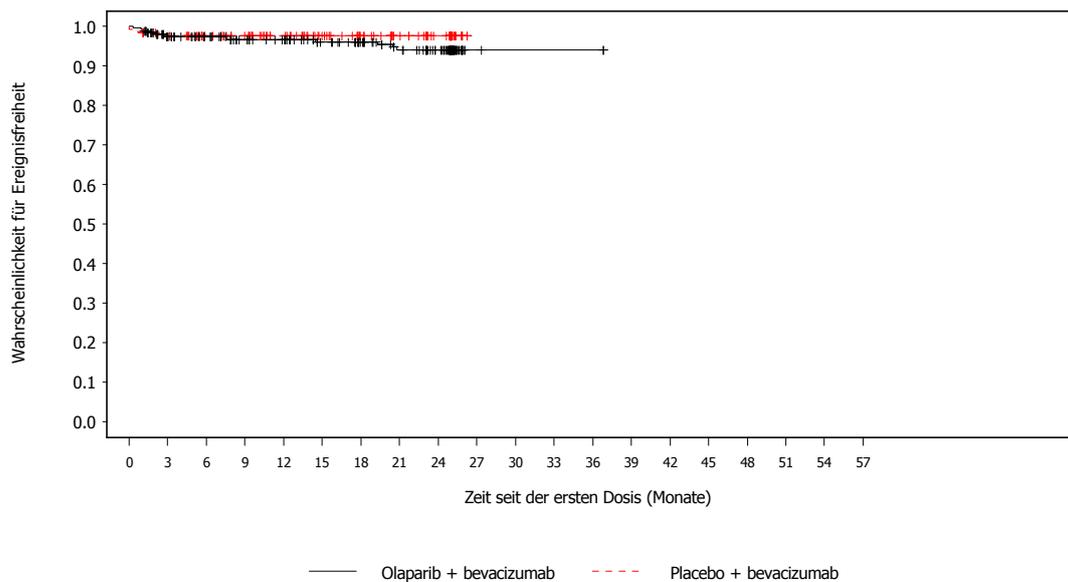
255	218	200	188	179	163	152	138	122	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	121	107	97	82	66	57	45	35	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebbc 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.30 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Thrombozytopenie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	228	213	198	191	174	161	145	130	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	125	112	104	90	74	62	50	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

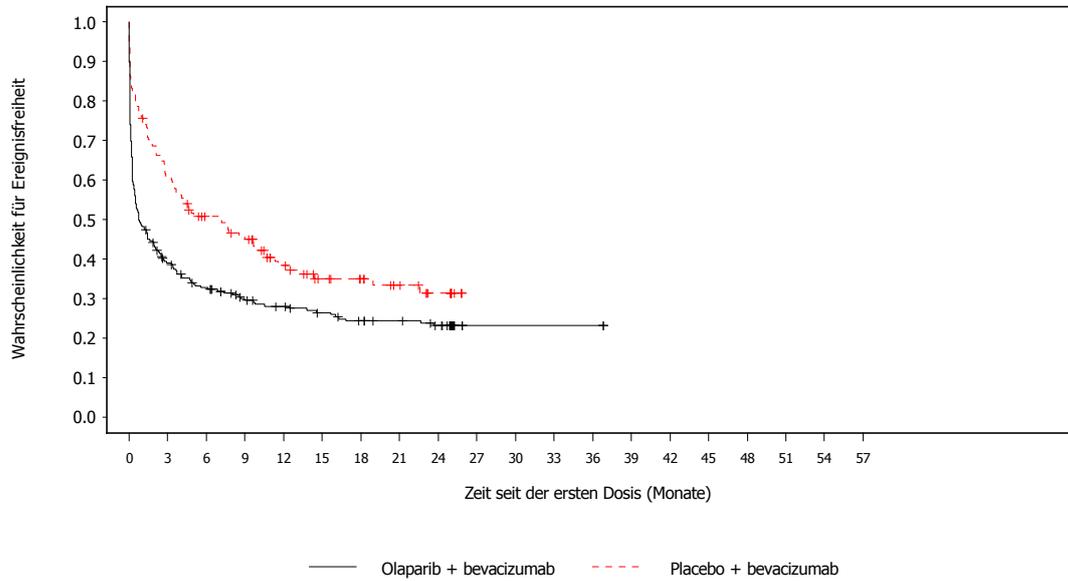
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebbd 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.31 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

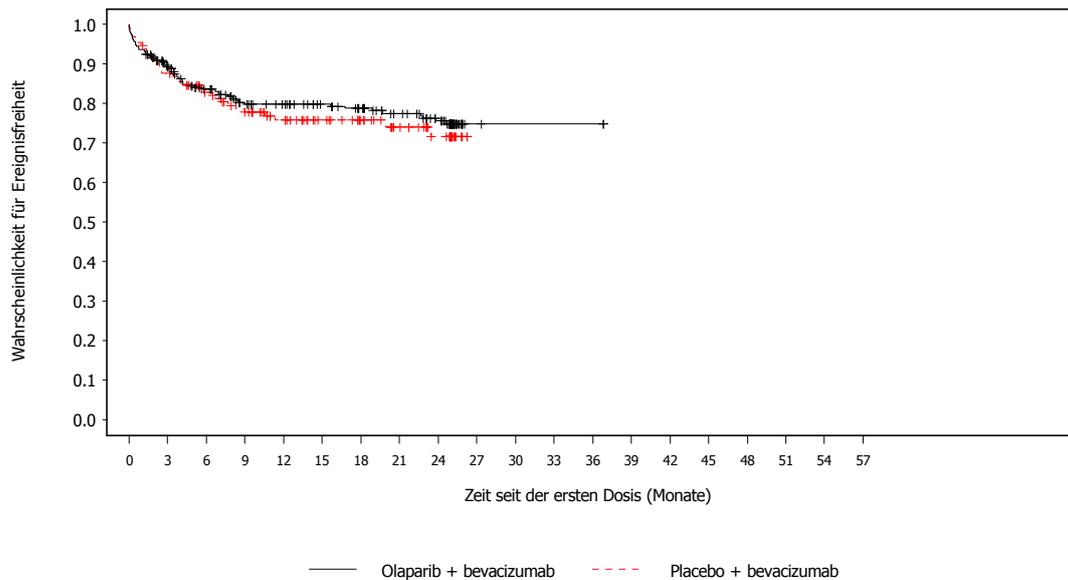
255	95	77	62	56	50	44	41	36	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	79	61	53	38	28	24	19	13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebbe 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.32 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Abdominalschmerz  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

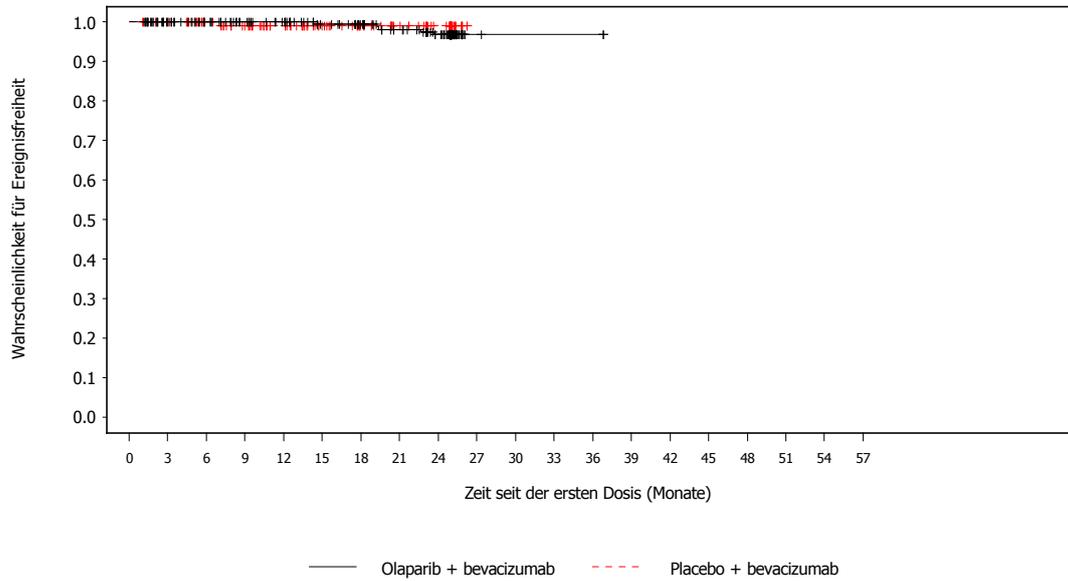
255	211	186	166	158	147	137	124	110	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	114	99	87	74	61	51	40	29	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebbf 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.33 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Darmobstruktion  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

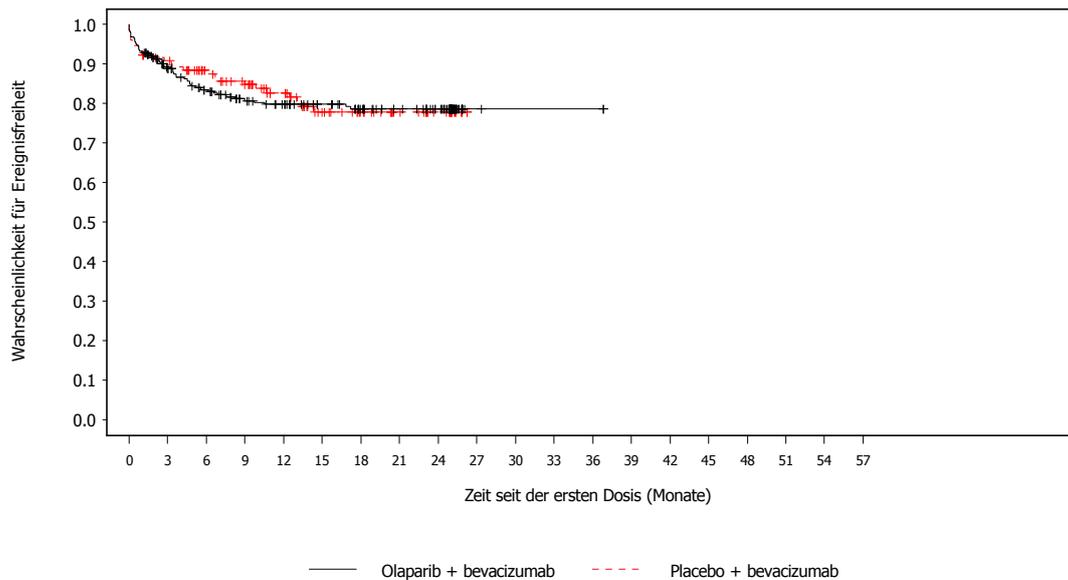
255	234	218	204	195	178	166	151	133	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
131	128	115	105	91	74	62	50	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtemainaebbg 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.34 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Diarrhoe  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

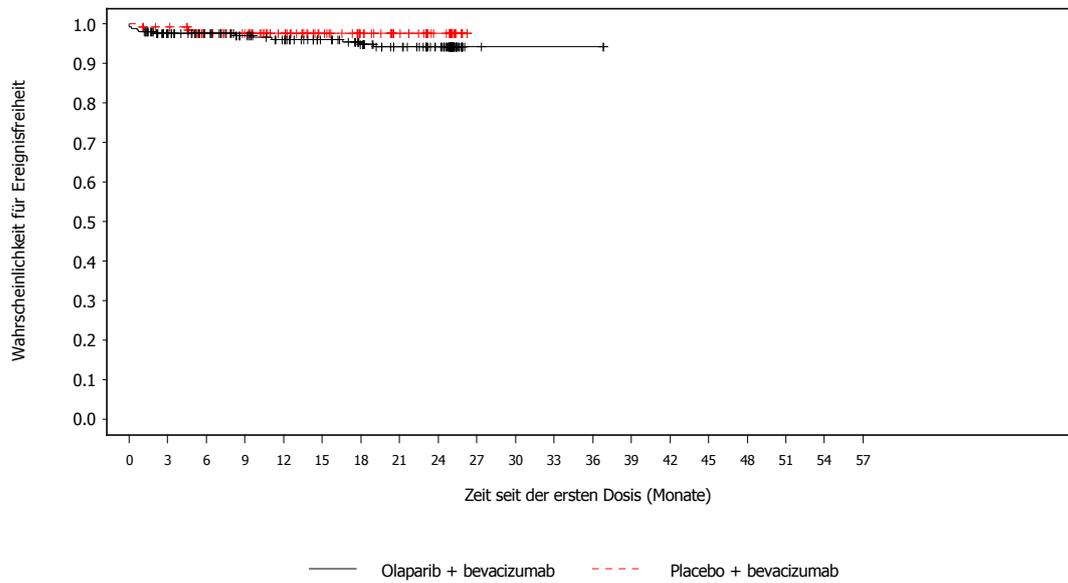
255	207	186	167	158	145	132	120	109	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	116	100	89	75	56	47	36	27	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtemainaebbh 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.35 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Dyspepsie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

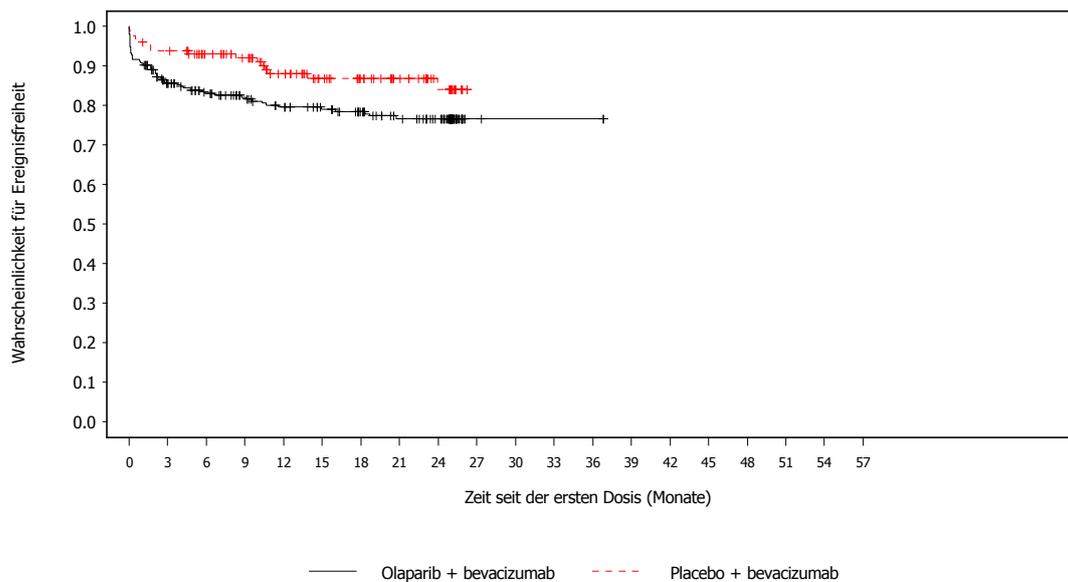
255	228	213	198	187	171	156	142	128	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	127	112	103	88	73	61	49	37	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebbi 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.36 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Erbrechen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

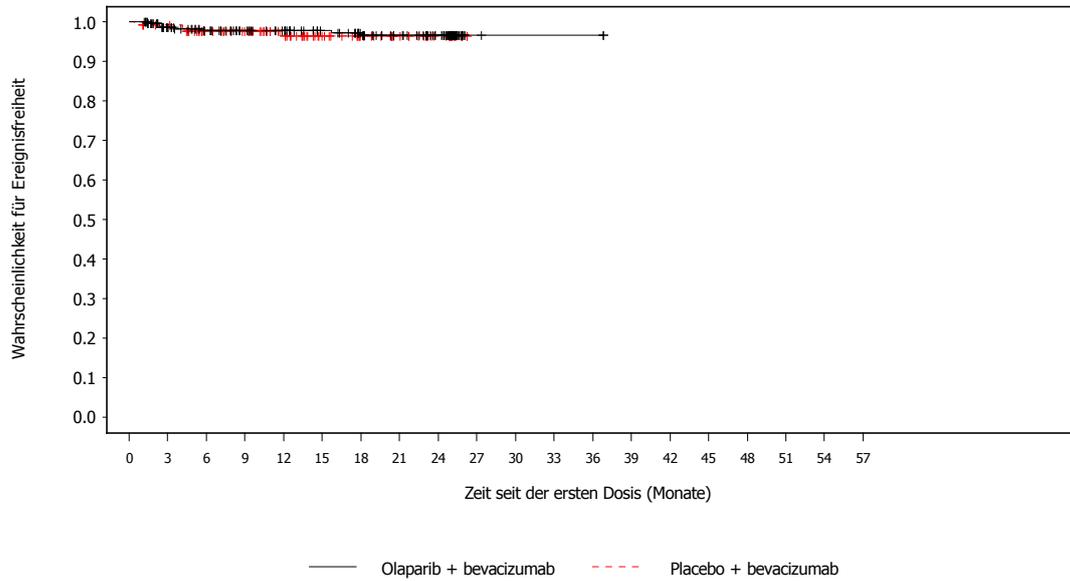
255	203	184	169	158	148	137	124	114	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	122	108	99	80	65	56	45	32	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebbj 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.37 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Haemorrhoiden  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

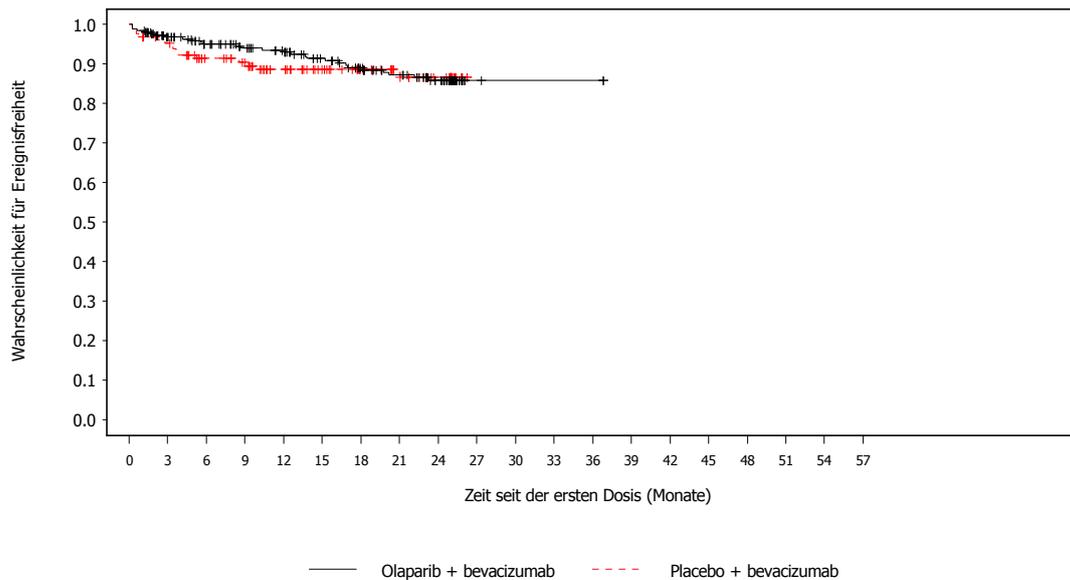
255	231	213	199	190	175	163	149	133	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	127	112	103	87	70	59	48	36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtemainaebbk 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.38 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Obstipation  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	226	207	192	182	165	150	137	120	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	122	105	98	82	69	57	46	33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

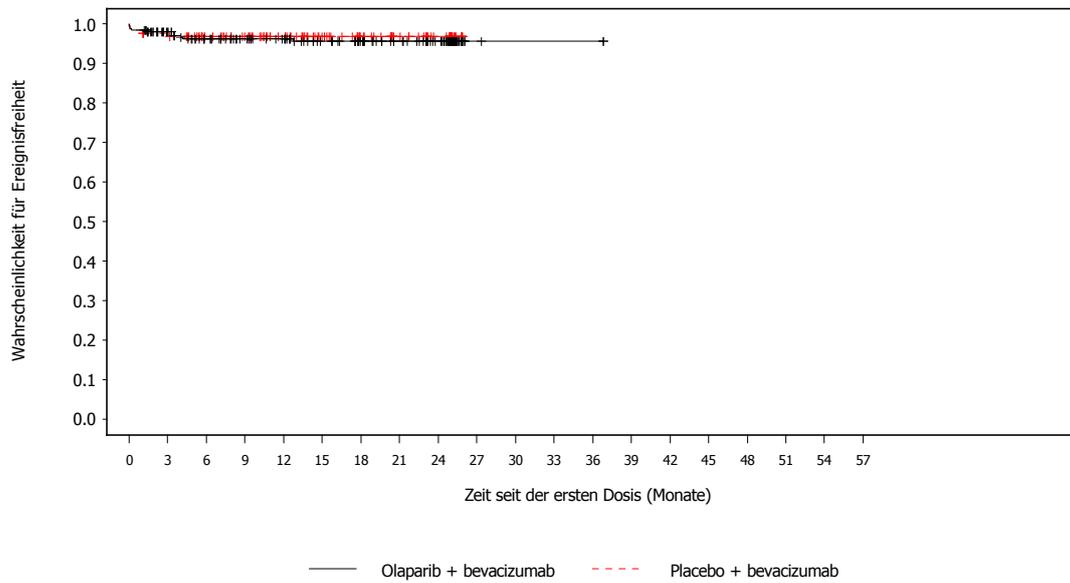
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtemainaebb1 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.39 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Schmerzen Oberbauch  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

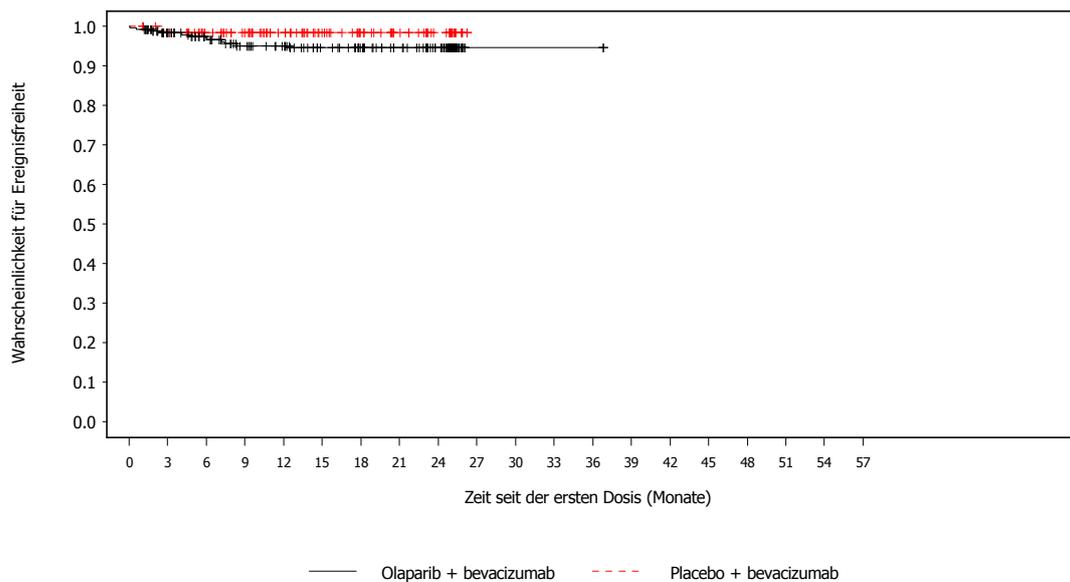
255	229	210	197	189	173	161	148	133	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
131	125	112	103	89	72	60	48	36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtttemainaebbm 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.40 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Stomatitis  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

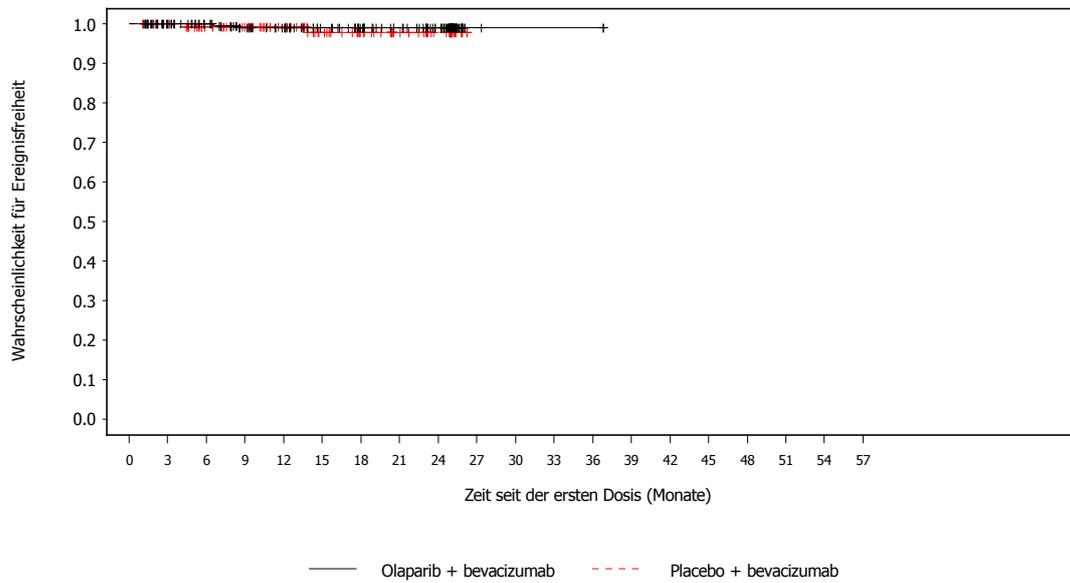
255	231	212	195	186	169	158	145	130	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	126	114	105	90	74	62	50	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtttemainaebbn 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.41 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Subileus  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

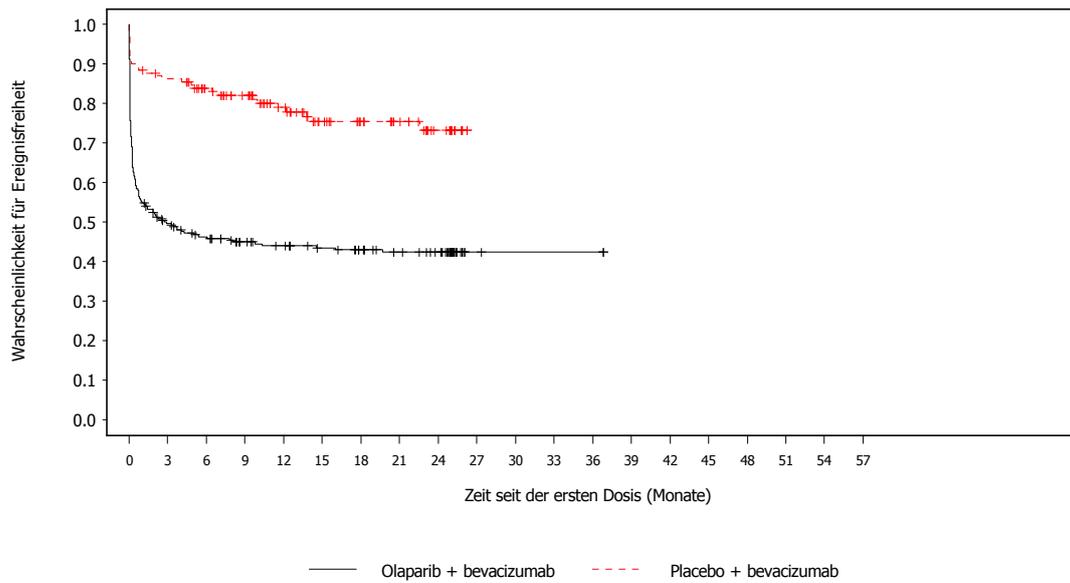
255	234	218	203	194	178	165	153	137	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
131	128	115	106	91	74	62	50	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebbo 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.42 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Uebelkeit  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	121	108	95	89	82	76	69	64	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	111	98	88	71	55	47	41	29	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

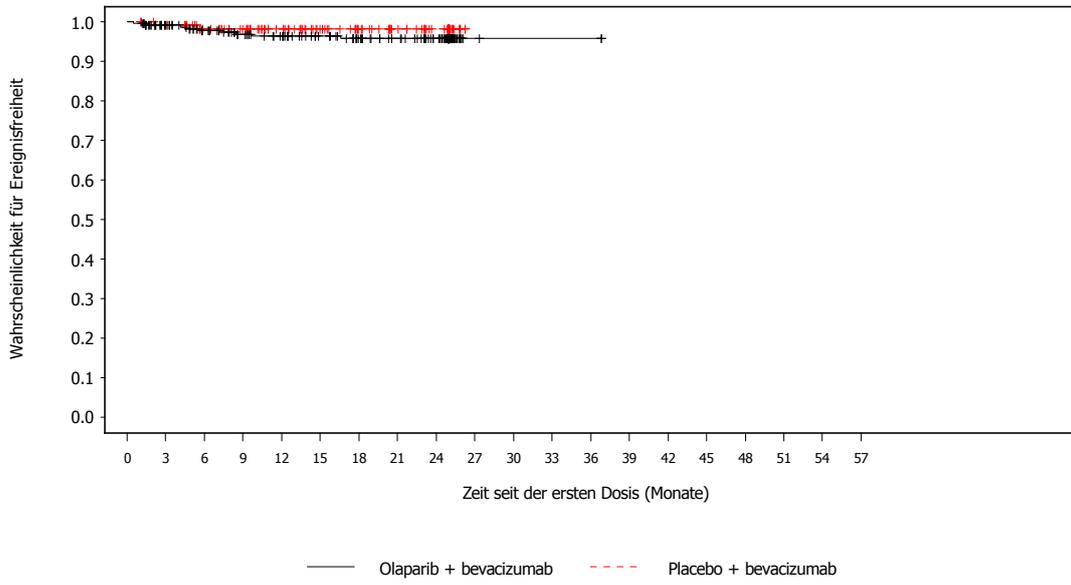
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebbp 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.43 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Zahnfleischbluten Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

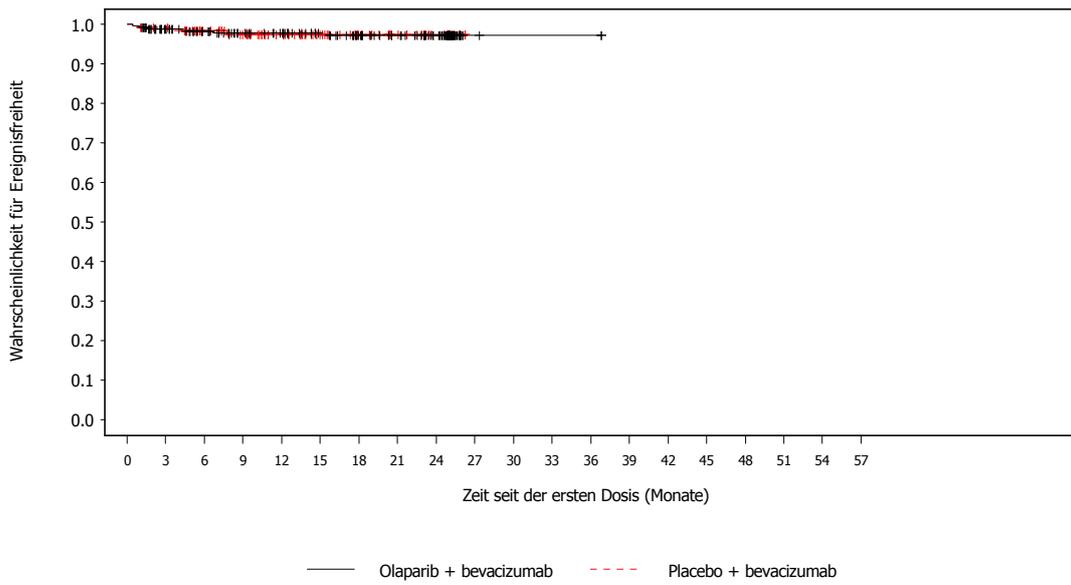
255	232	213	197	187	172	159	148	132	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
131	127	114	105	90	73	61	49	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtttemainaebq 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.44 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Zahnschmerzen Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	231	214	199	191	174	161	149	133	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	127	113	103	88	71	59	47	35	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

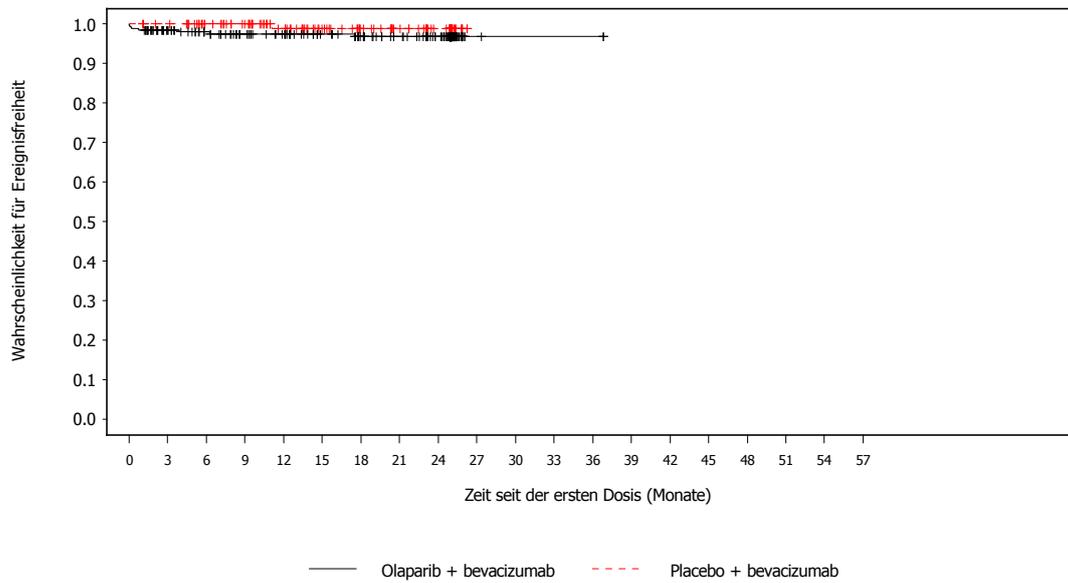
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtttemainaebbr 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.45 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE SOC: Erkrankungen des Immunsystems  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

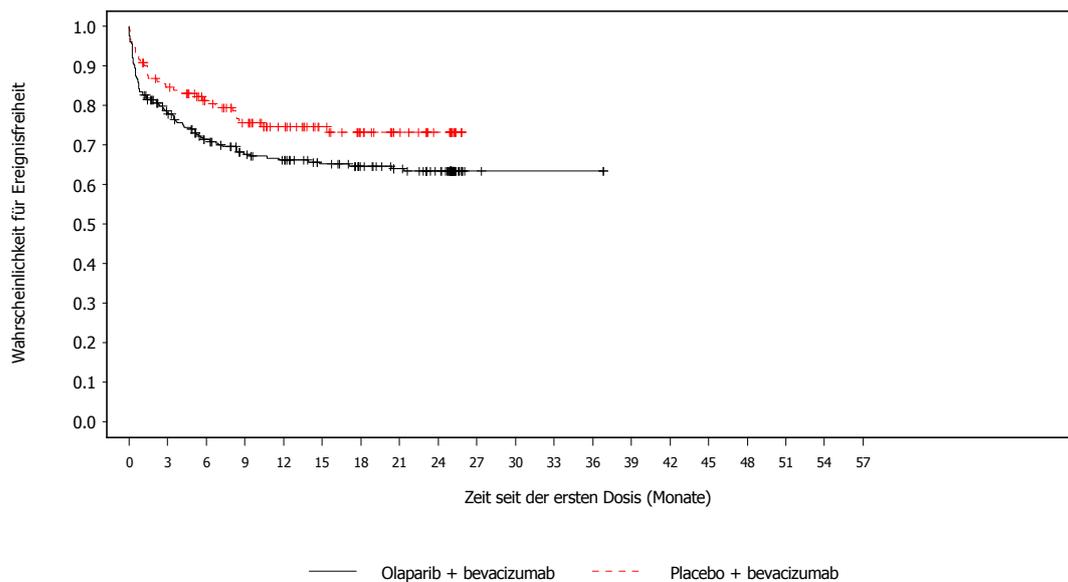
255	230	214	200	191	175	164	152	136	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
131	128	115	106	90	73	61	50	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebbs 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.46 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE SOC: Erkrankungen des Nervensystems  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

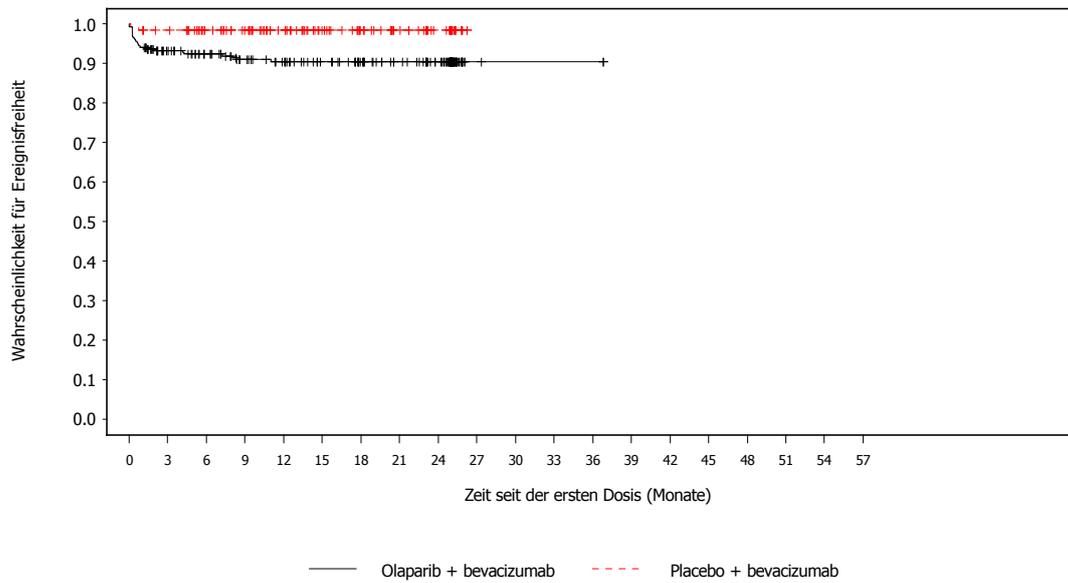
255	187	161	143	136	123	112	103	92	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	108	92	79	65	52	42	34	26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebbt 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.47 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Dysgeusie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

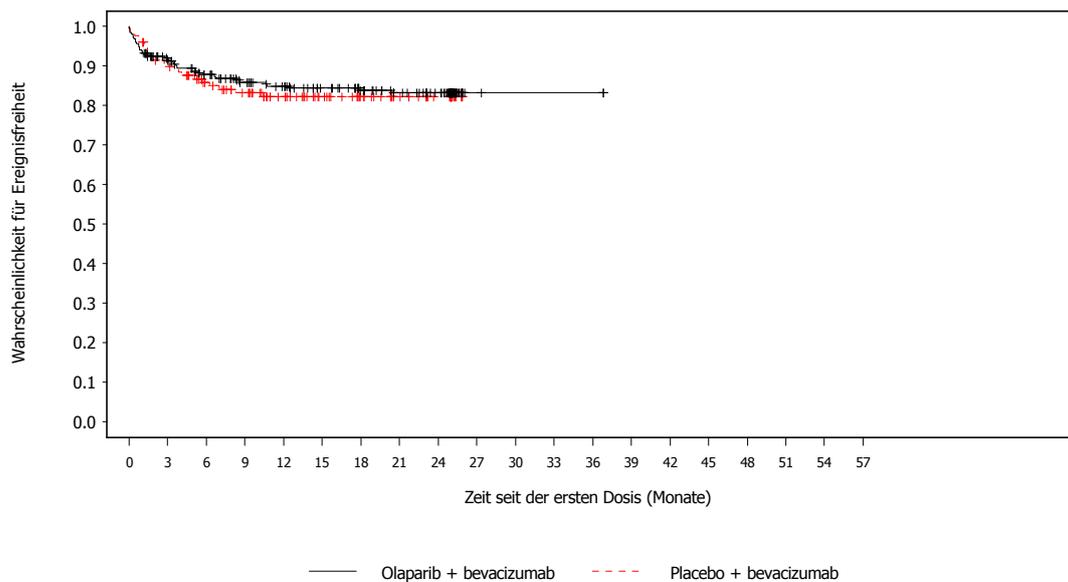
255	219	202	186	177	163	150	137	123	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
131	126	113	104	89	72	60	49	37	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebbu 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.48 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Kopfschmerzen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

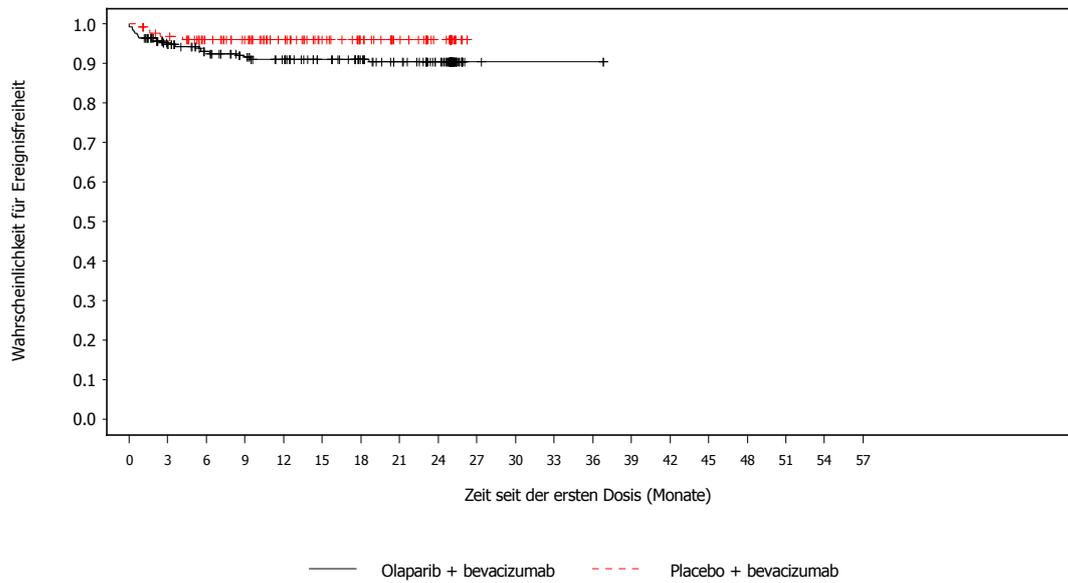
255	218	197	179	169	154	140	128	117	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	115	98	88	73	60	49	39	29	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebbv 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.49 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Periphere Neuropathie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

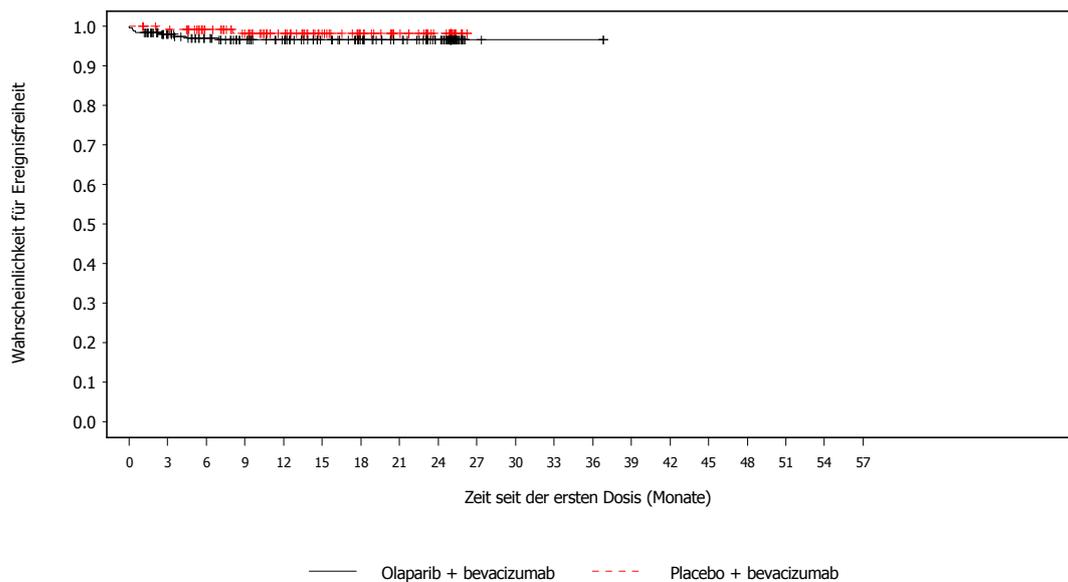
255	222	204	190	181	166	154	142	126	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
131	124	110	101	86	71	60	48	36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebbw 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.50 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Polyneuropathie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	230	212	197	188	173	160	148	132	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	127	114	104	90	73	61	49	37	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

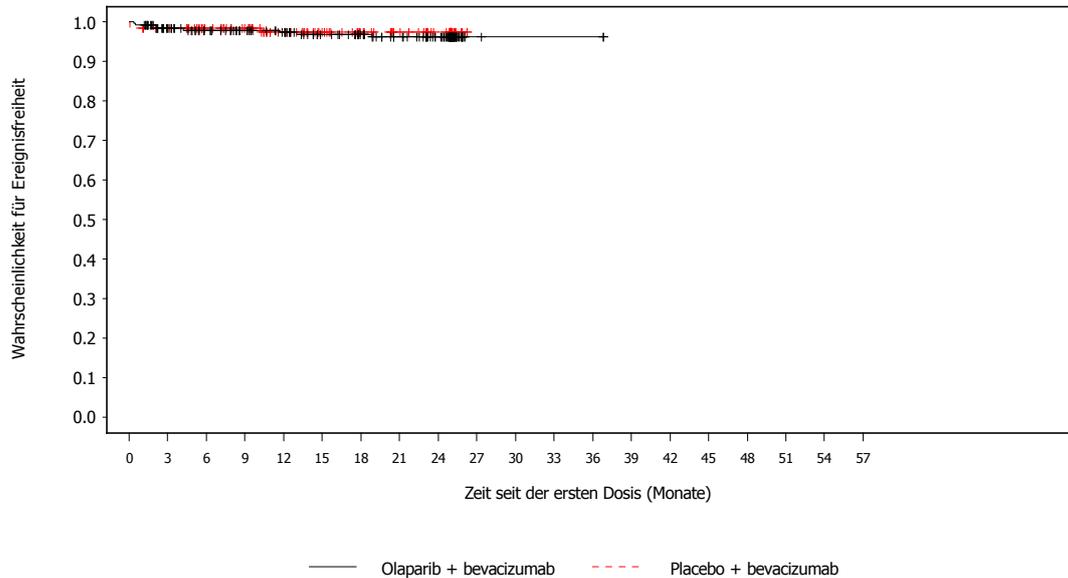
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebbx 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.51 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Schwindelgefuehl  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

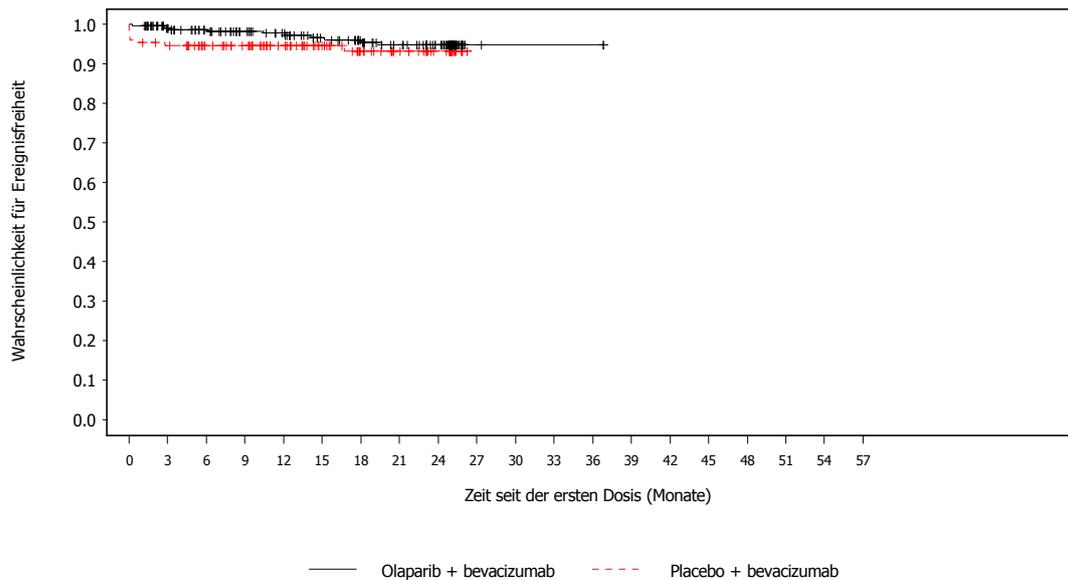
255	230	213	200	190	173	161	148	132	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
131	126	113	104	88	72	60	49	37	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebby 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.52 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

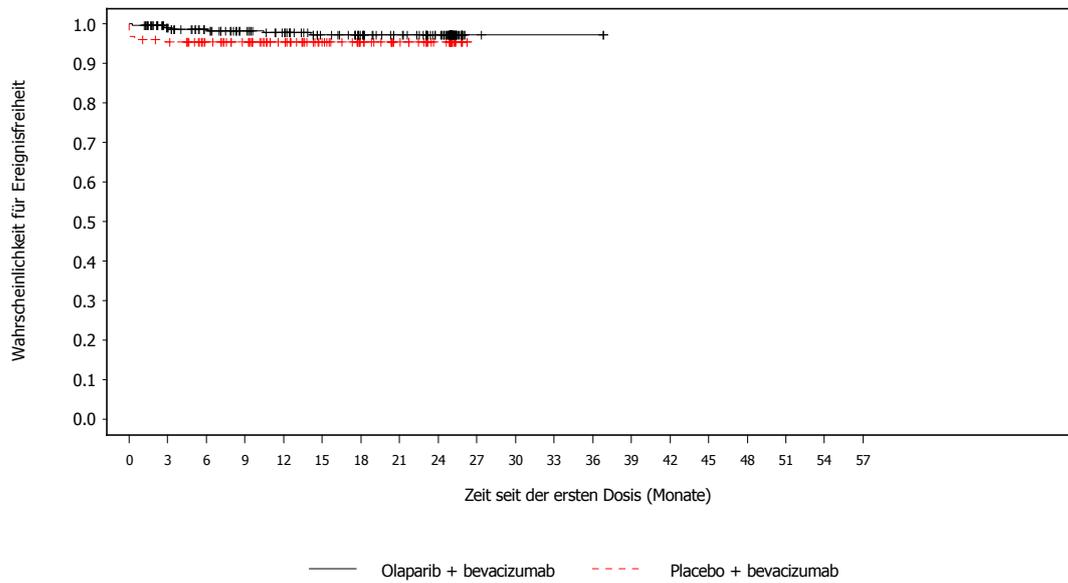
255	232	216	201	191	174	161	148	133	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
131	122	110	103	88	72	59	49	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebbz 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.53 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Vertigo  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

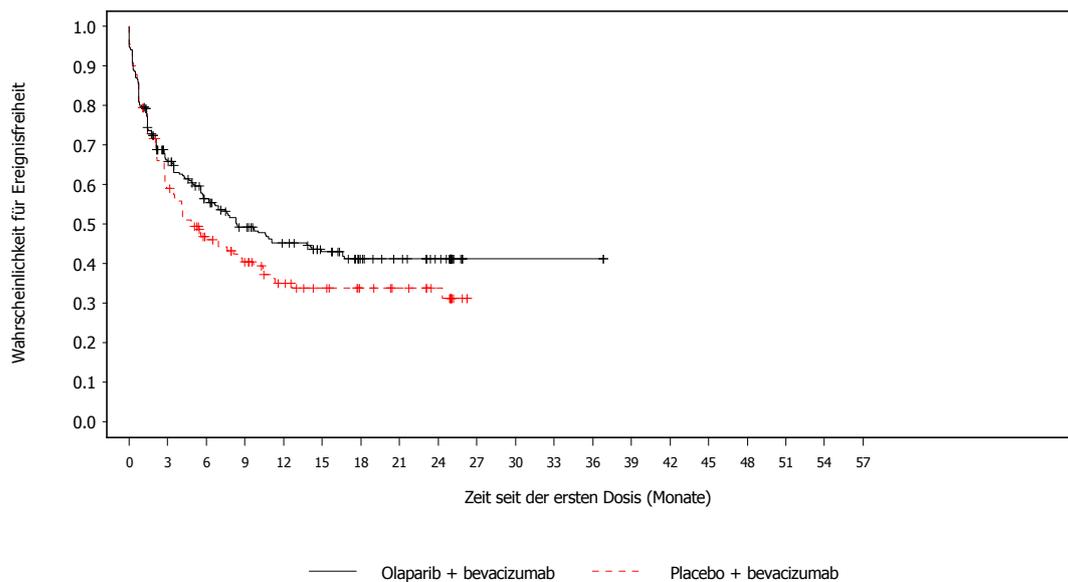
255	232	216	201	191	175	163	152	136	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
131	123	111	103	88	72	60	49	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebca 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.54 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE SOC: Gefaesserkrankungen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	154	123	101	88	76	62	57	50	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	75	52	42	31	25	20	17	13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

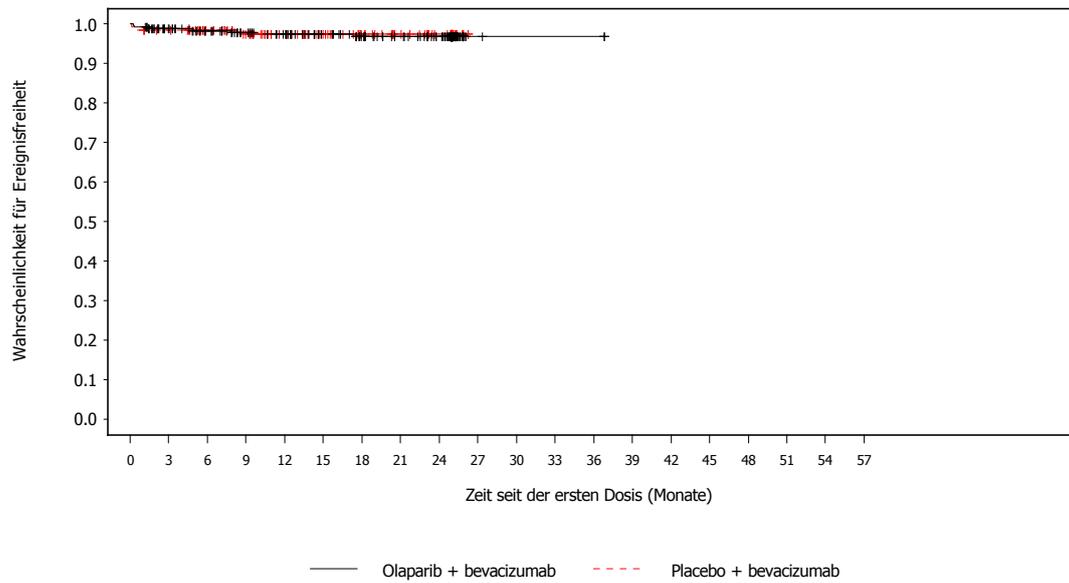
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebcb 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.55 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Hitzevallung  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

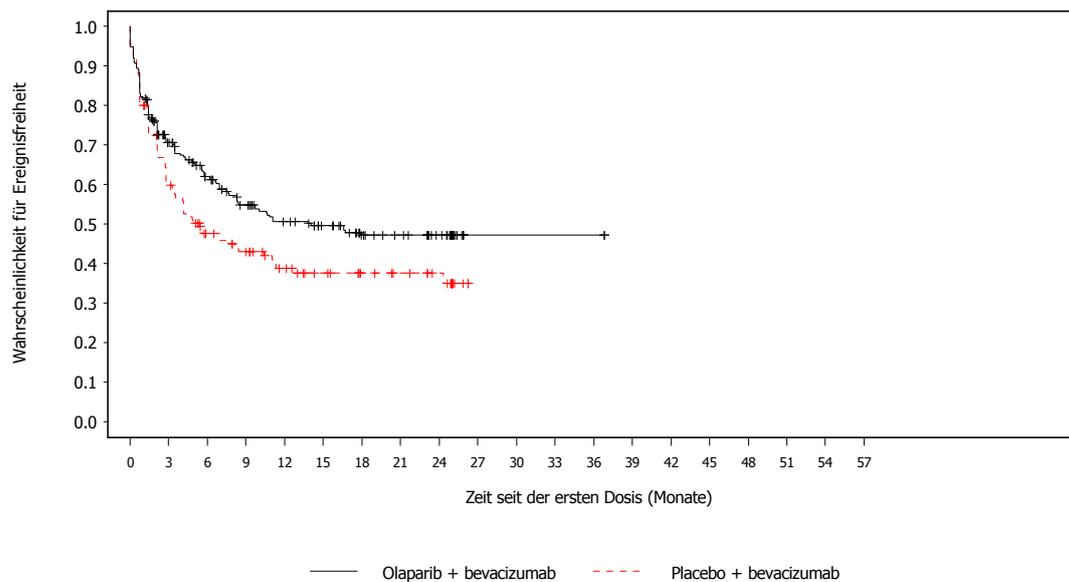
255	232	215	200	190	174	161	148	133	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	126	113	103	88	71	60	48	36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebcc 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.56 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Hypertonie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

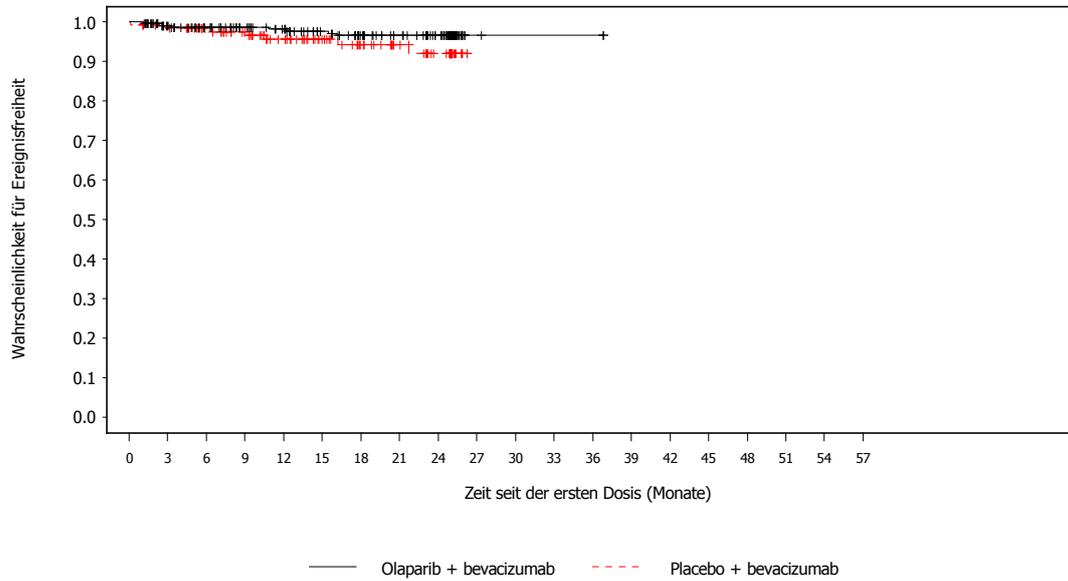
255	164	134	111	97	87	72	67	59	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	76	54	45	35	28	22	19	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebcd 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.57 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE SOC: Herzerkrankungen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

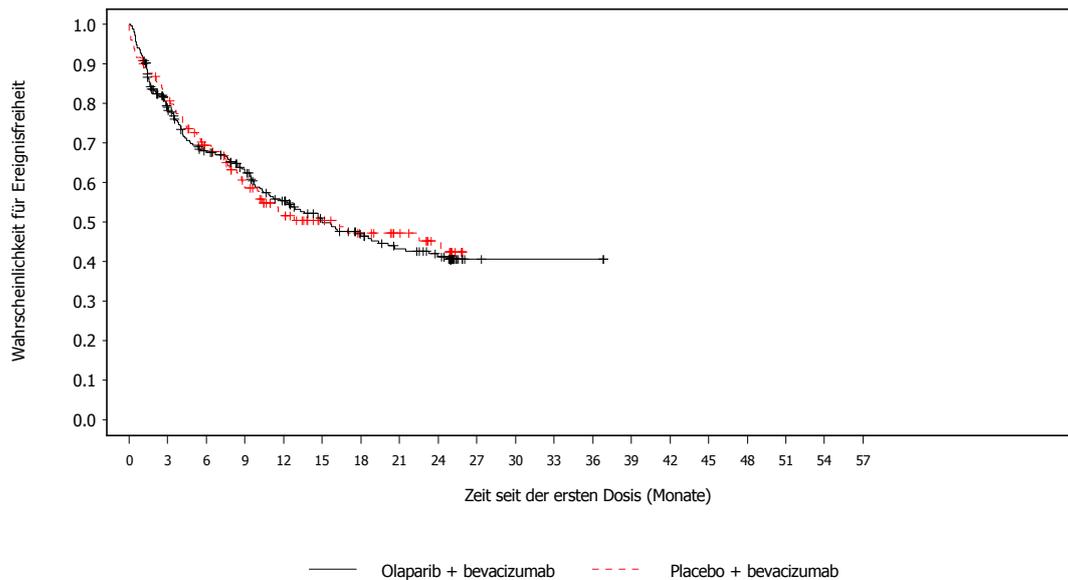
255	232	216	202	192	175	160	147	132	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
131	126	113	103	88	72	60	48	37	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebce 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.58 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE SOC: Infektionen und parasitaere Erkrankungen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

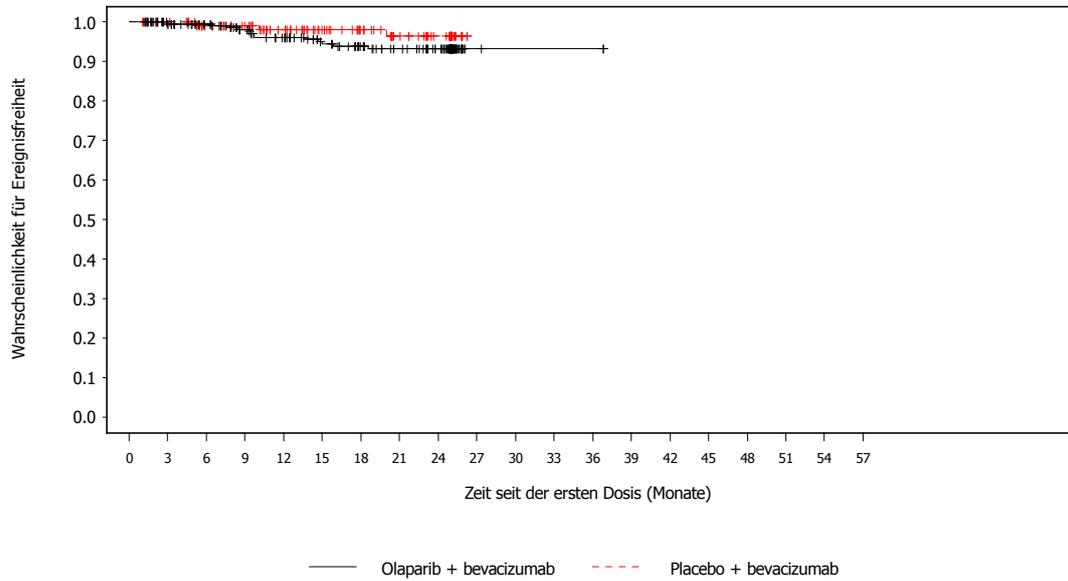
255	183	150	130	108	89	77	68	60	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	104	81	63	47	35	29	24	17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebcf 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.59 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Bronchitis  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

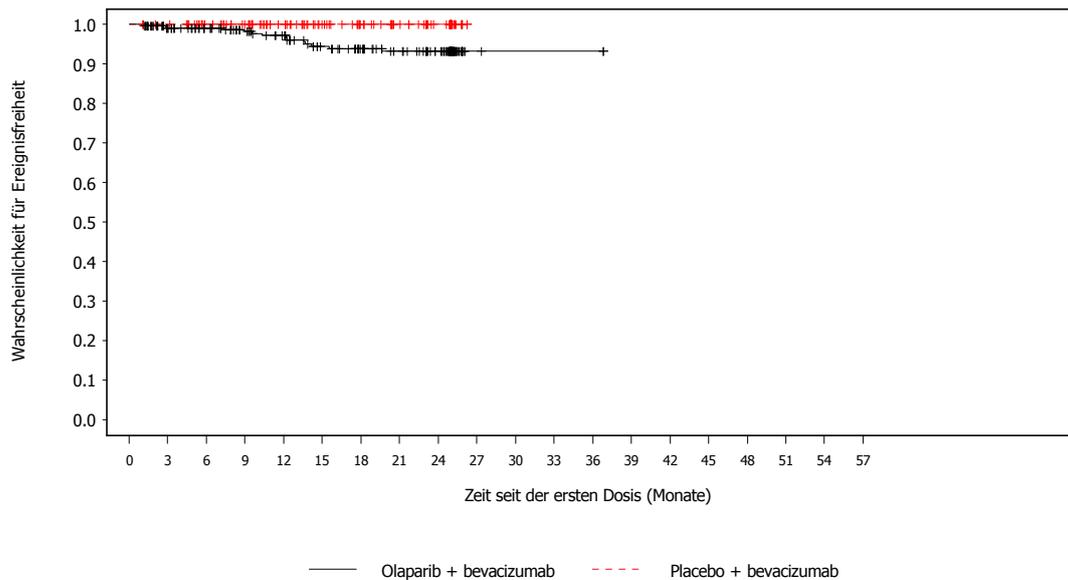
255	233	217	200	187	168	154	142	130	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	128	114	105	90	73	61	48	37	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtemainaebcg 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.60 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Gastroenteritis  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	232	216	201	189	169	155	142	128	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	128	115	106	91	74	62	50	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

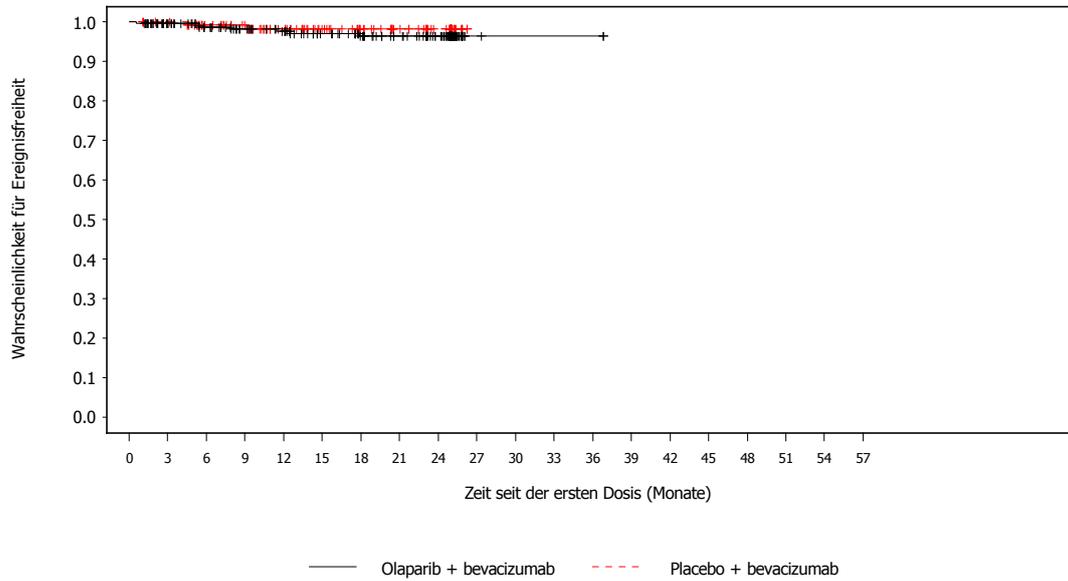
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtemainaeבח 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.61 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Gingivitis  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

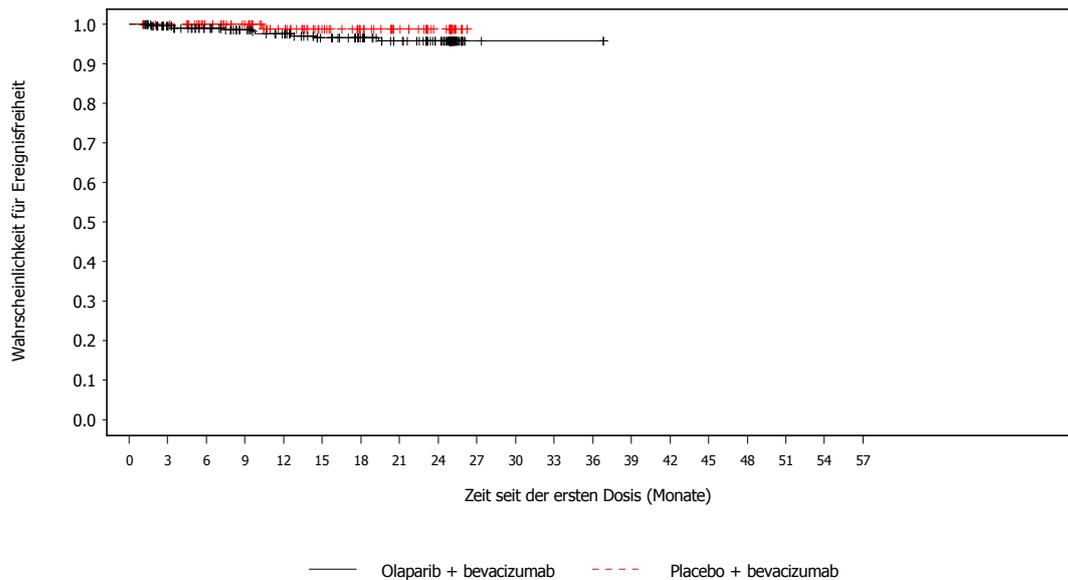
255	233	215	200	190	173	160	147	131	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
131	128	115	106	90	73	61	49	37	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebci 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.62 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Grippe  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

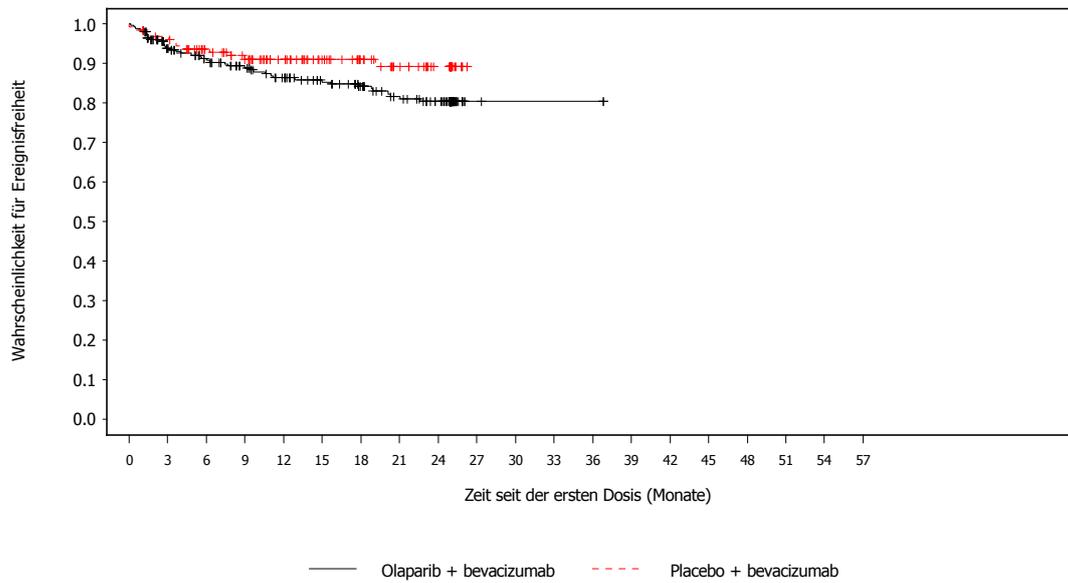
255	233	217	202	191	173	161	147	131	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	128	115	106	90	73	62	50	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebcj 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.63 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Harnwegsinfektion  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

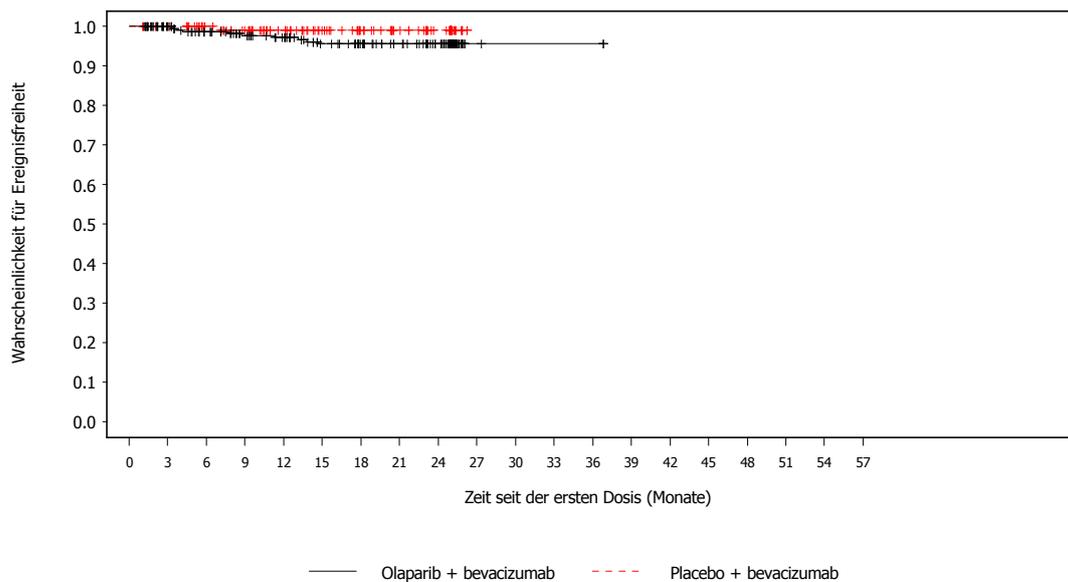
255	219	201	184	170	155	140	126	113	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
131	124	108	97	82	66	54	43	32	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebck 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.64 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Infektion  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	234	216	201	191	172	160	148	133	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	128	115	105	90	74	62	50	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

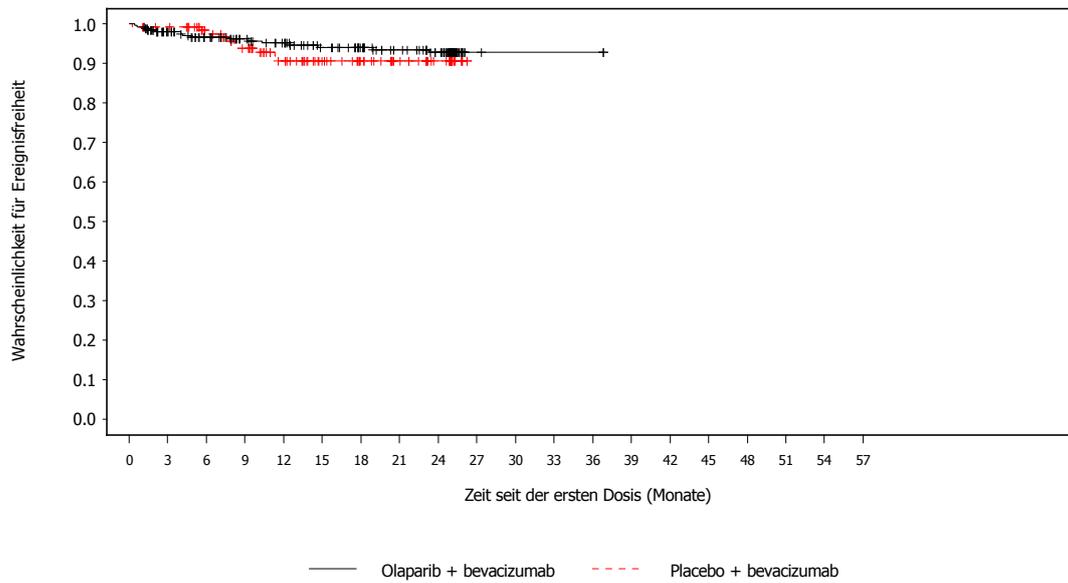
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebcl 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.65 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Nasopharyngitis Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

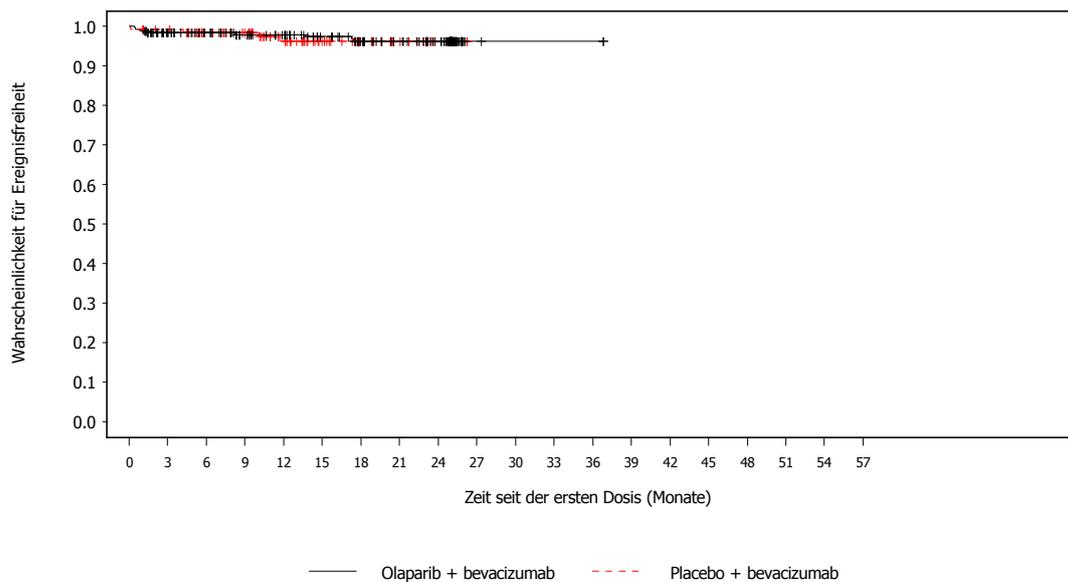
255	229	210	195	185	168	155	142	128	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	127	113	100	83	67	56	44	33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebcm 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.66 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Pharyngitis Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

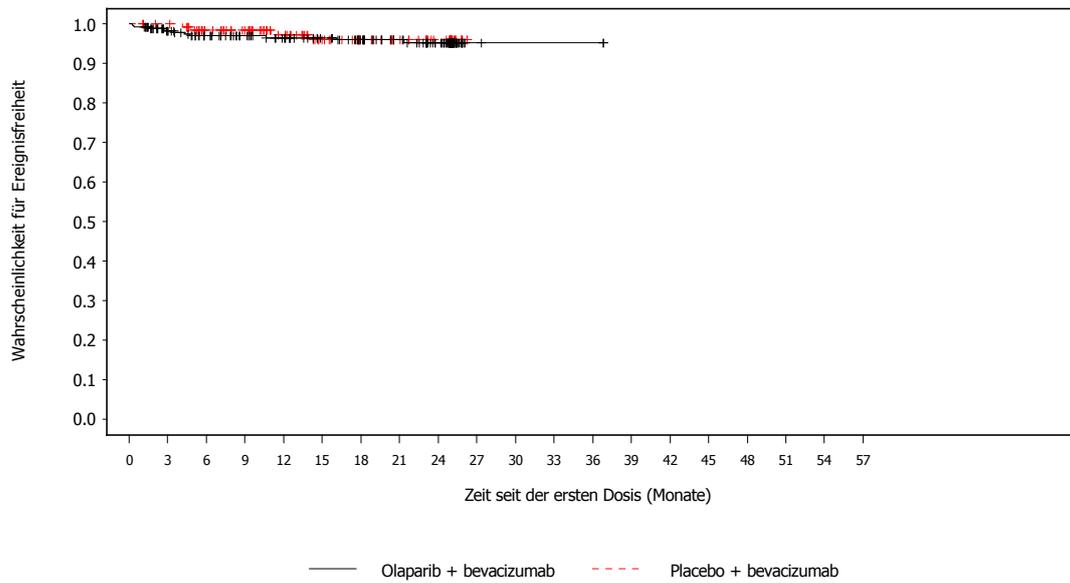
255	230	215	200	191	174	159	146	131	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	127	113	104	88	71	59	47	35	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebcn 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.67 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Rhinitis  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

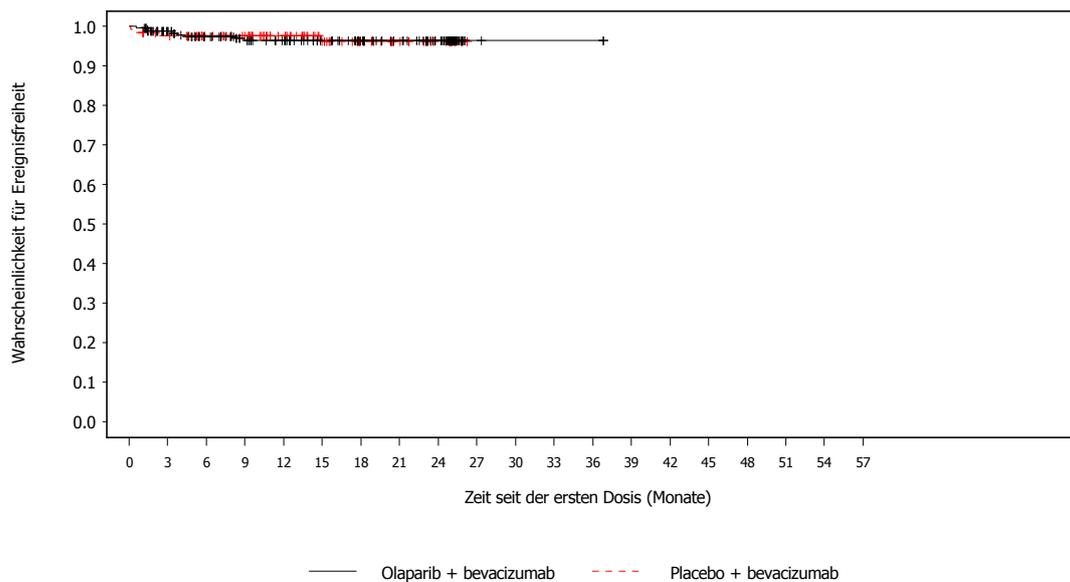
255	230	212	198	188	174	161	148	131	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
131	128	113	104	88	70	59	48	37	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebco 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.68 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Zahnabszess  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	231	212	197	188	172	159	146	130	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	125	113	104	89	71	59	47	36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

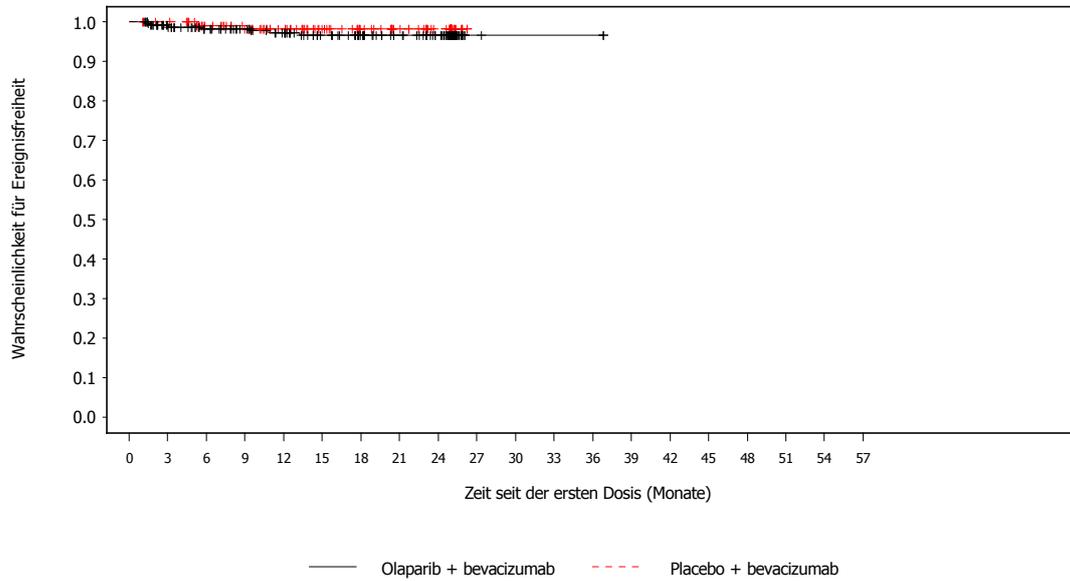
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebcp 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.69 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Zahninfektion  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

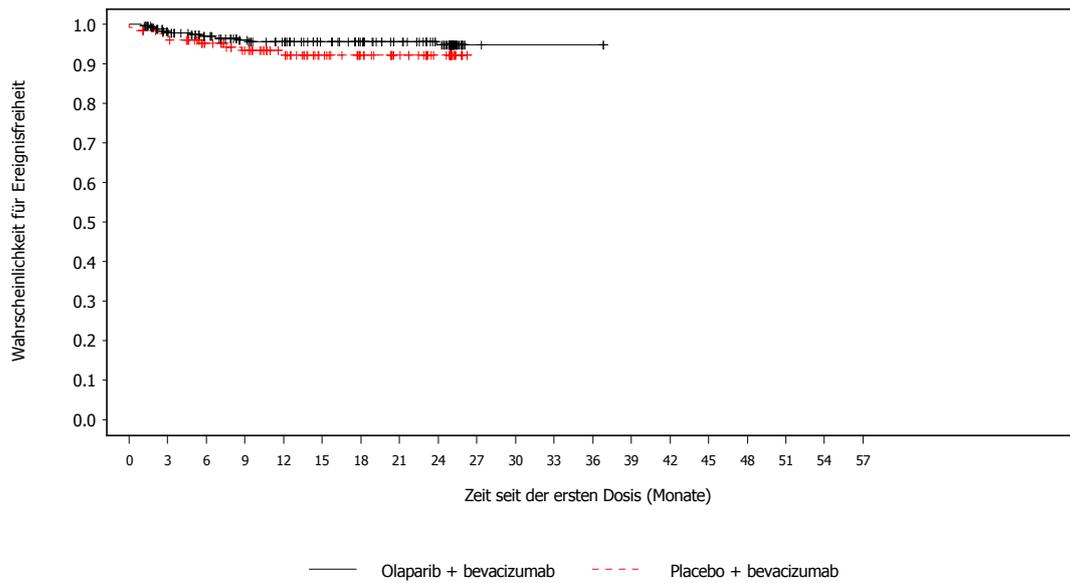
255	232	214	201	190	173	160	147	133	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	128	114	104	90	73	61	50	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebcq 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.70 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Zystitis  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	230	211	195	185	169	158	146	131	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	123	109	98	85	69	58	48	36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

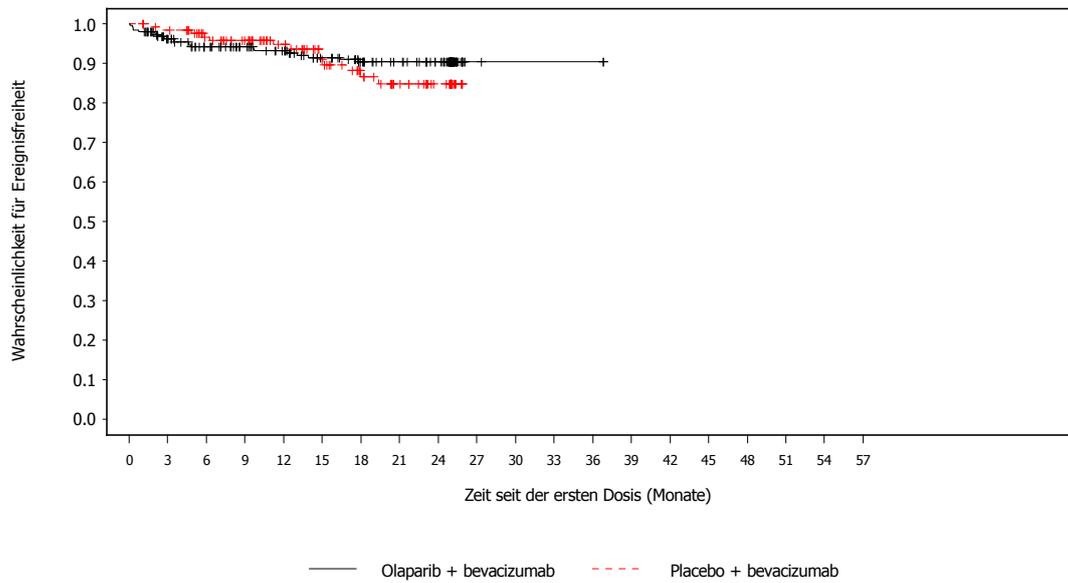
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebcr 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.71 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE SOC: Psychiatrische Erkrankungen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

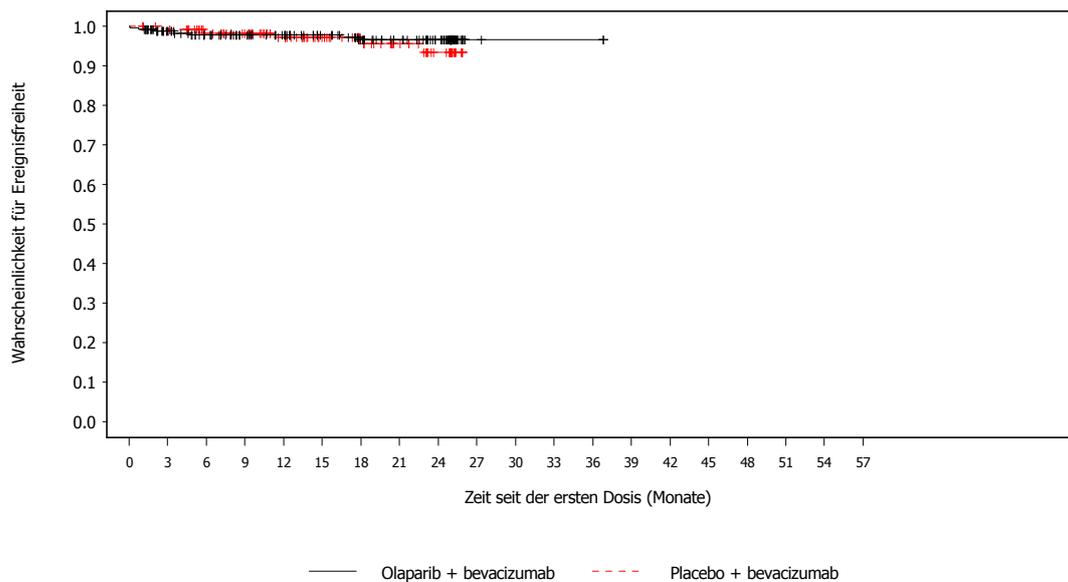
255	226	206	192	181	163	148	137	125	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	126	111	101	85	68	54	42	31	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebcs 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.72 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Angst  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

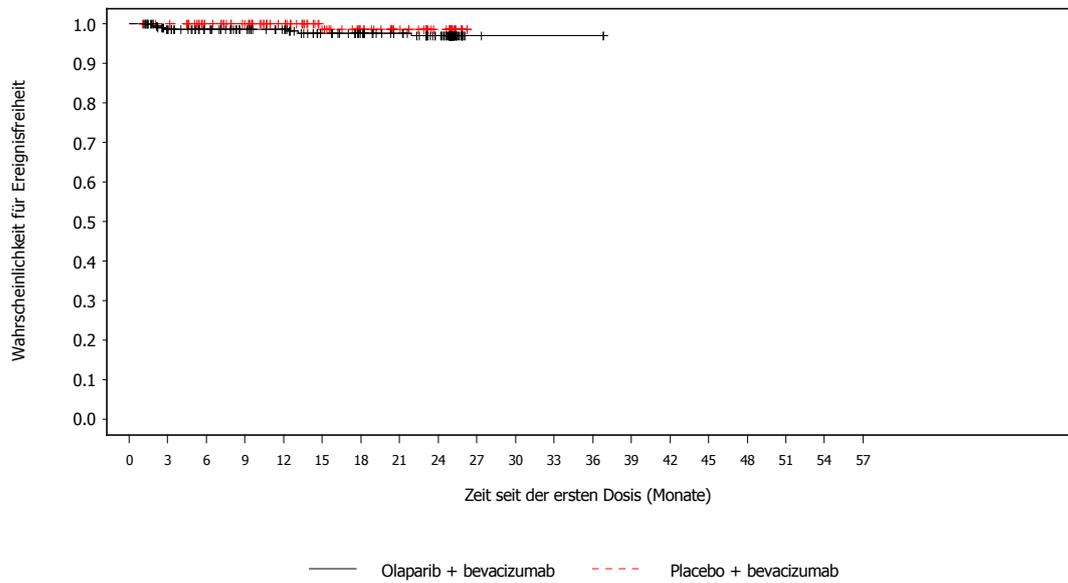
255	231	214	200	191	176	161	148	133	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	127	113	104	88	72	59	47	35	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebct 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.73 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Depression  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

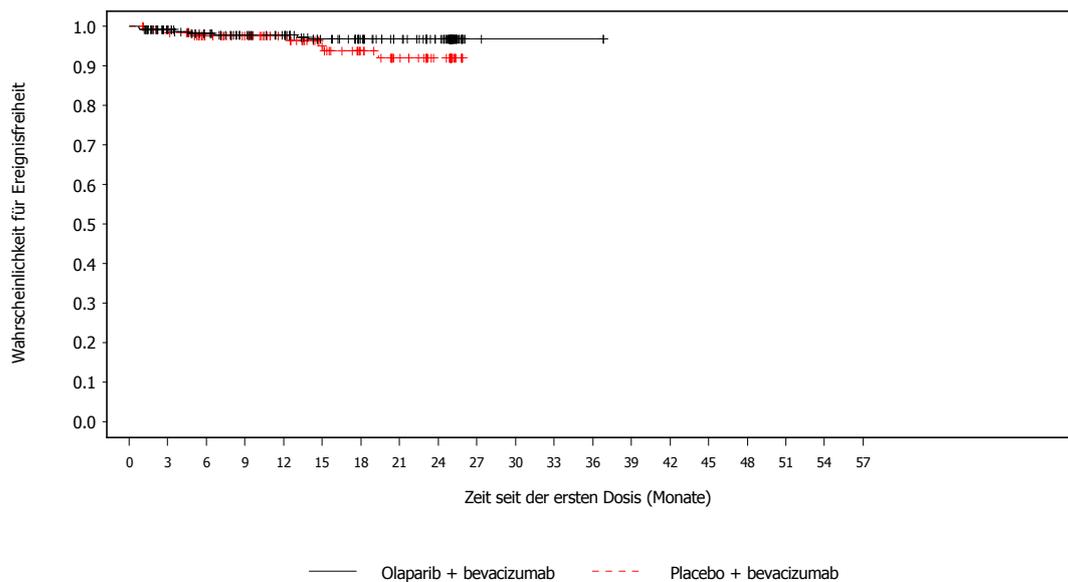
255	231	215	201	192	174	161	150	134	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	128	115	106	91	73	61	49	37	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebcu 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.74 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Schlafstörung  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	232	215	200	191	173	160	147	133	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	126	112	103	88	71	59	47	35	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

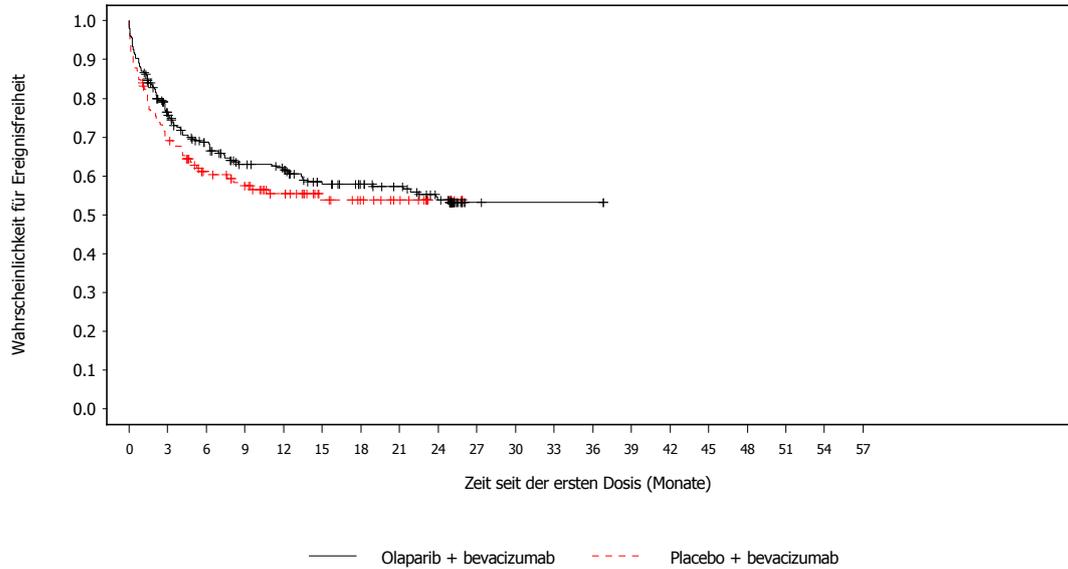
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebcv 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.75 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

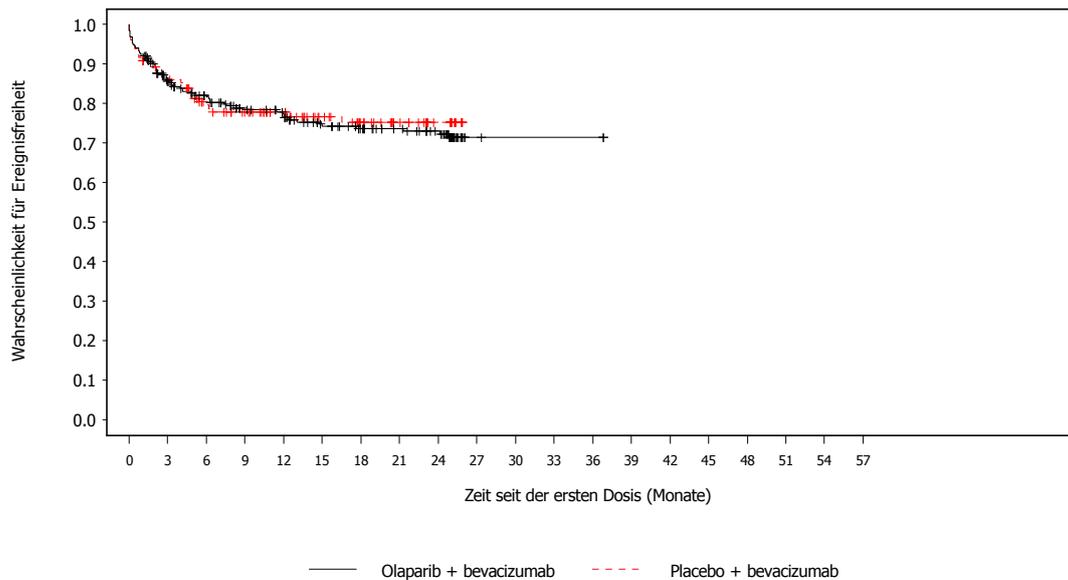
255	180	151	129	122	104	96	89	77	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	89	69	60	48	35	30	25	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebcw 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.76 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Arthralgie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

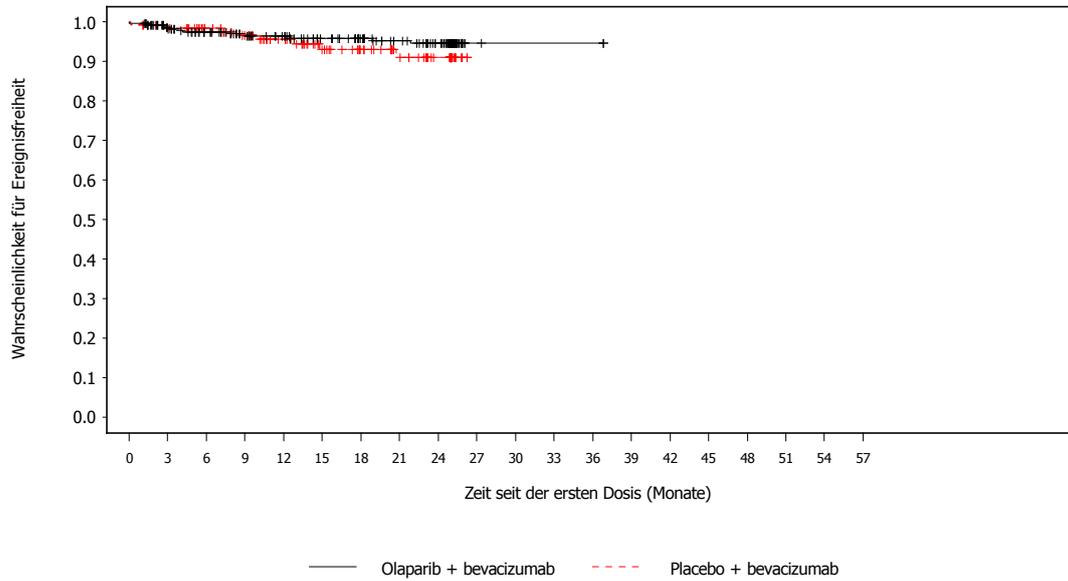
255	202	181	161	151	134	123	113	103	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	110	90	81	70	55	44	34	23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebcx 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.77 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Muskelspasmen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

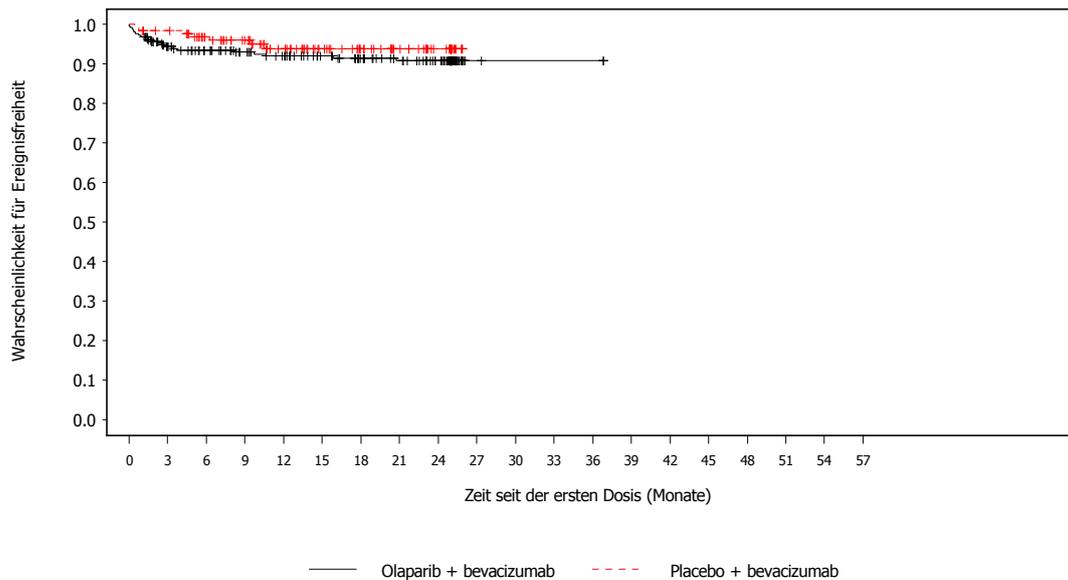
255	231	212	197	187	171	158	145	131	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
131	126	113	102	86	67	56	44	32	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebcy 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.78 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Myalgie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	220	204	190	181	167	154	142	127	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	126	111	101	84	68	57	45	33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

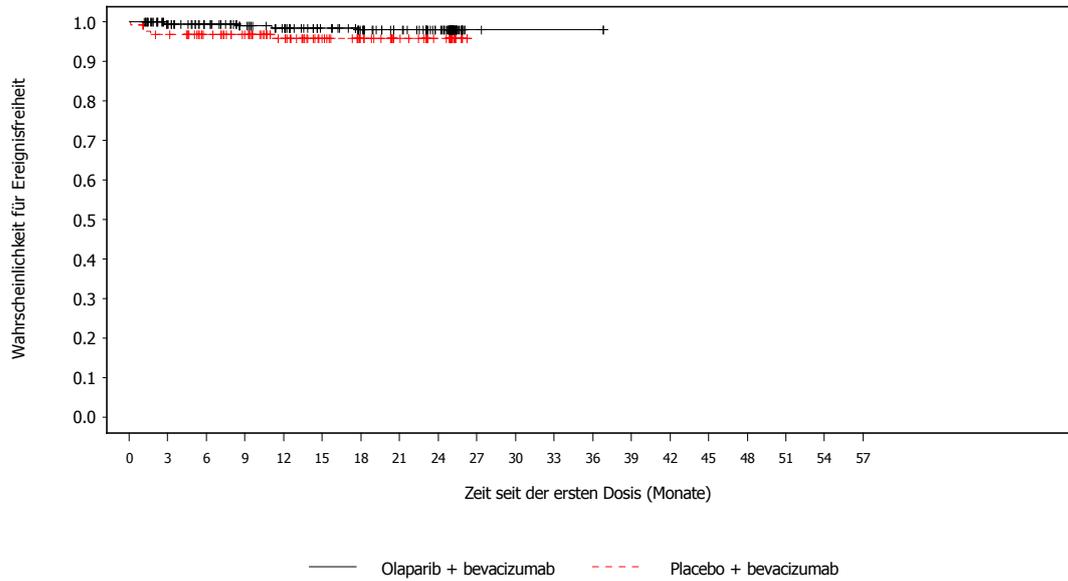
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebcz 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.79 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Nackenschmerzen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

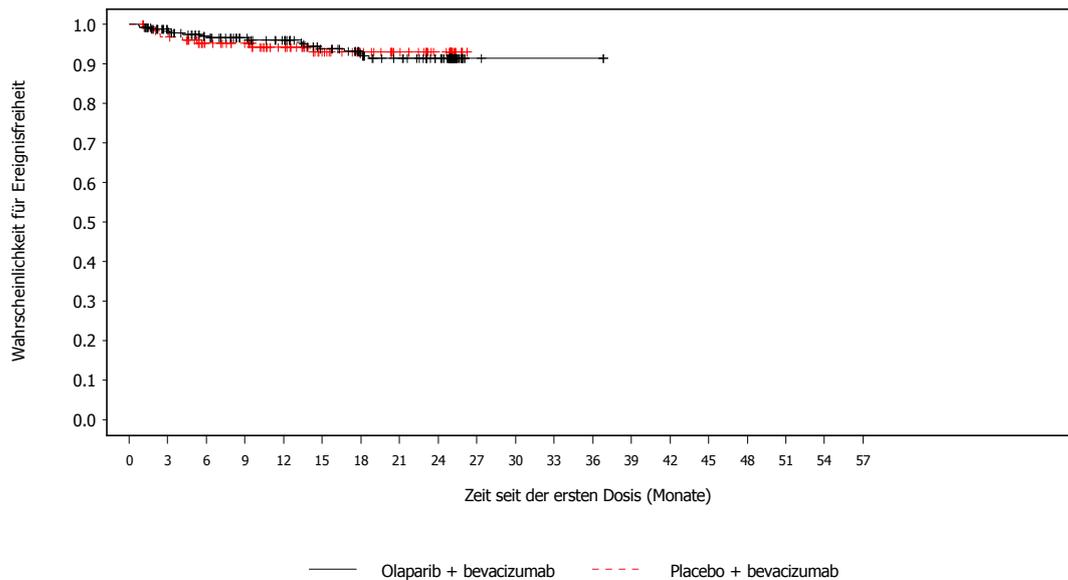
255	233	217	202	192	176	163	150	134	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
131	124	112	103	87	70	59	47	37	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebda 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.80 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Rueckenschmerzen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	231	211	196	187	167	152	141	128	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	124	109	102	86	68	57	47	35	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

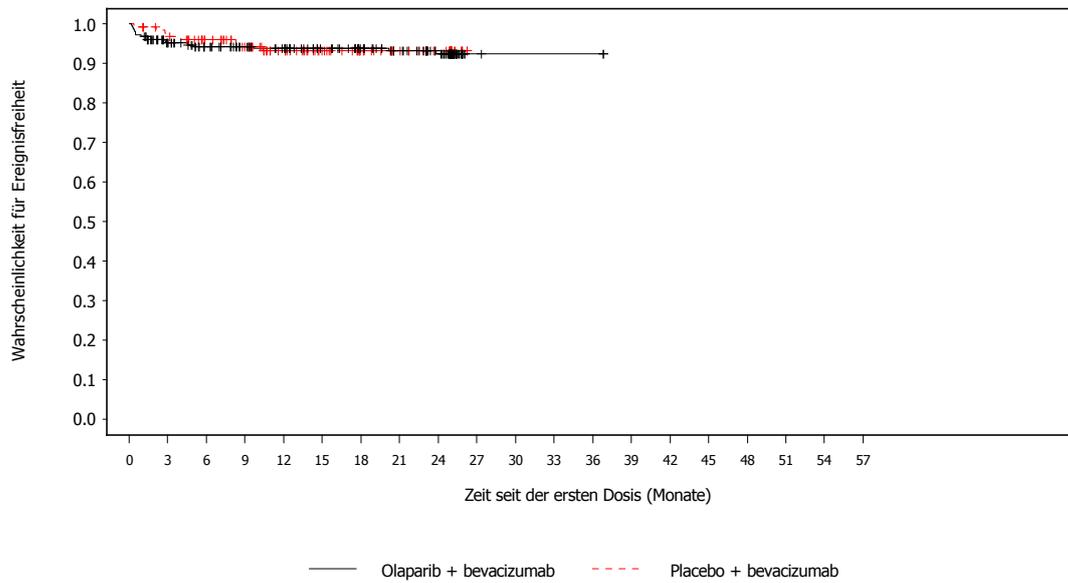
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebdb 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.81 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Schmerz in einer Extremitaet  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

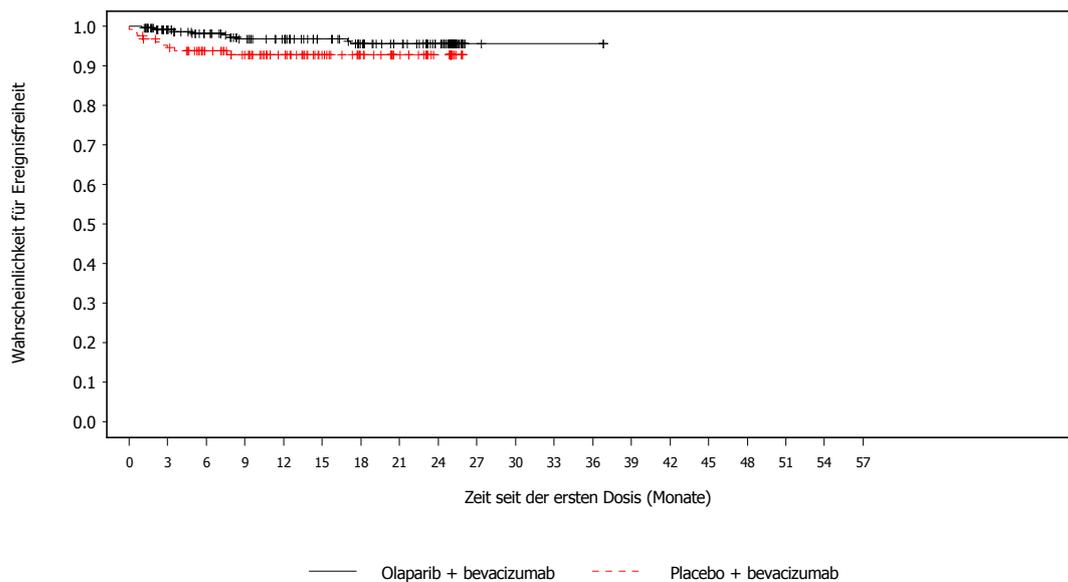
255	223	205	192	184	168	155	143	127	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	124	112	101	85	70	58	46	35	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebdc 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.82 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	232	215	199	190	175	161	149	133	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	121	107	97	83	66	54	43	31	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

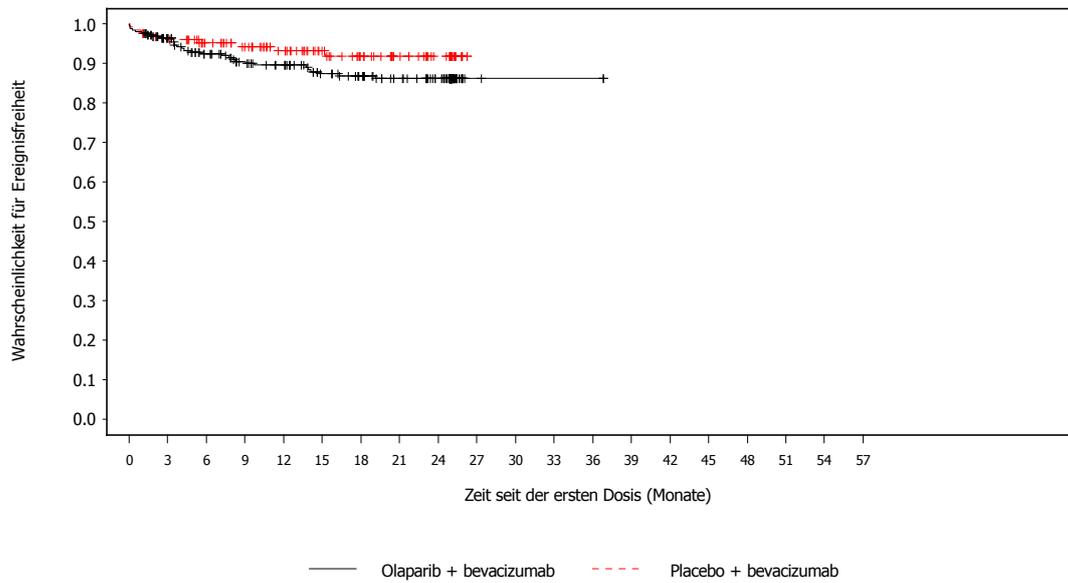
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebdd 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.83 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

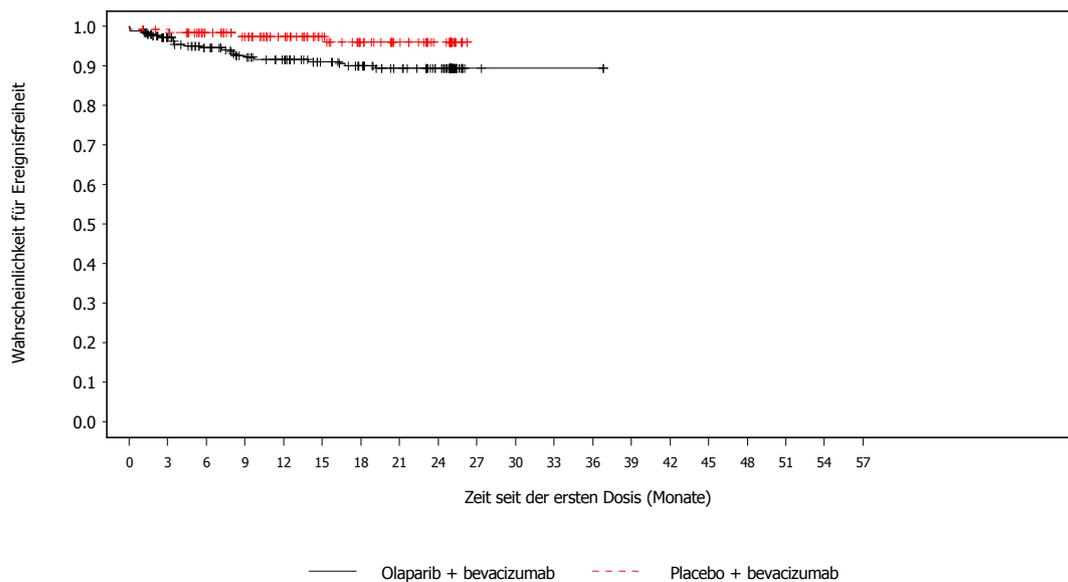
255	226	202	185	176	156	145	132	119	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	124	109	99	85	69	57	45	34	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebde 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.84 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Appetit vermindert  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	228	207	190	180	163	151	138	124	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	127	113	103	89	73	60	48	37	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

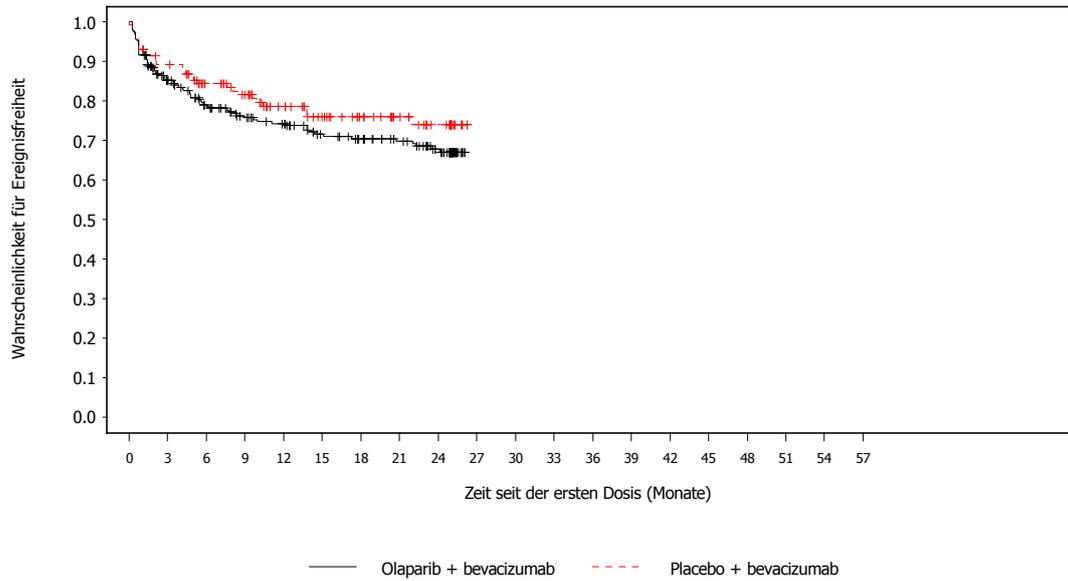
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebdf 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.85 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE SOC: Untersuchungen Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

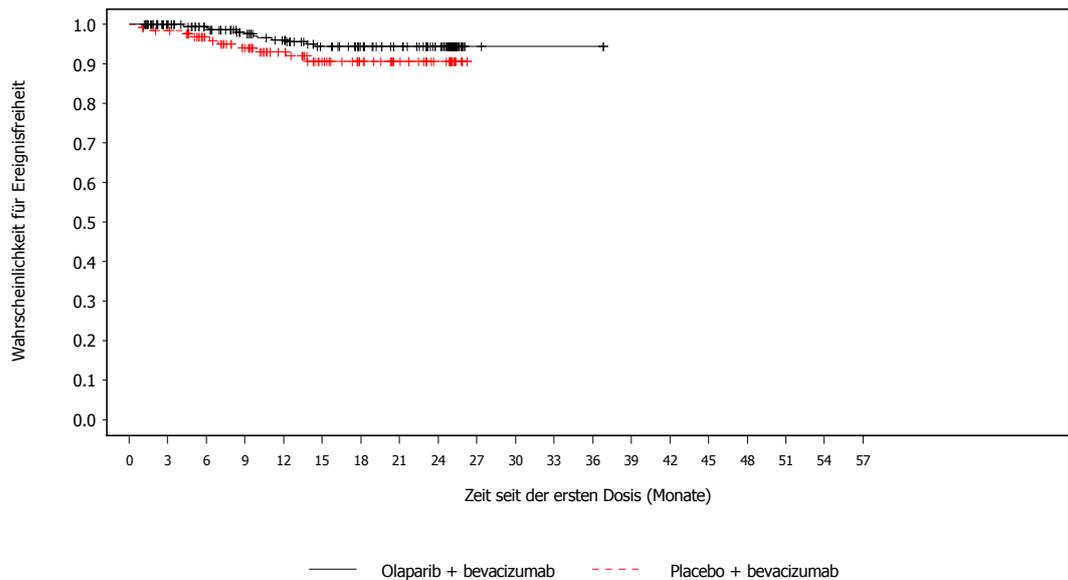
255	201	174	157	147	129	119	108	92	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
131	114	96	86	70	58	49	39	28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtemainaebdg 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.86 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Gewicht erhoeht Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	234	217	200	188	170	157	145	131	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	126	111	99	83	67	56	45	34	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

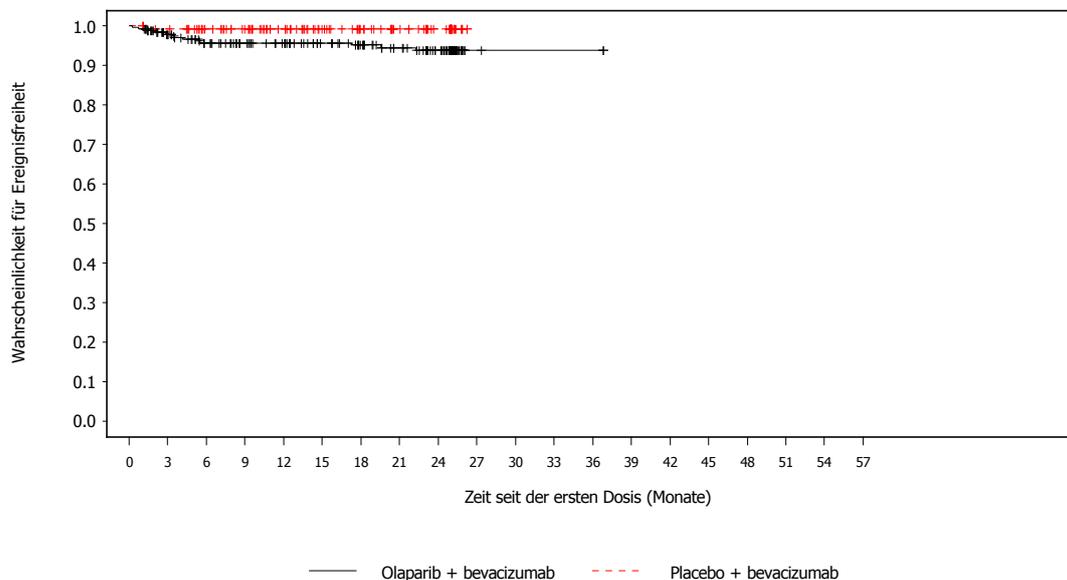
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtemainaebdh 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.87 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Kreatinin im Blut erhoeht  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

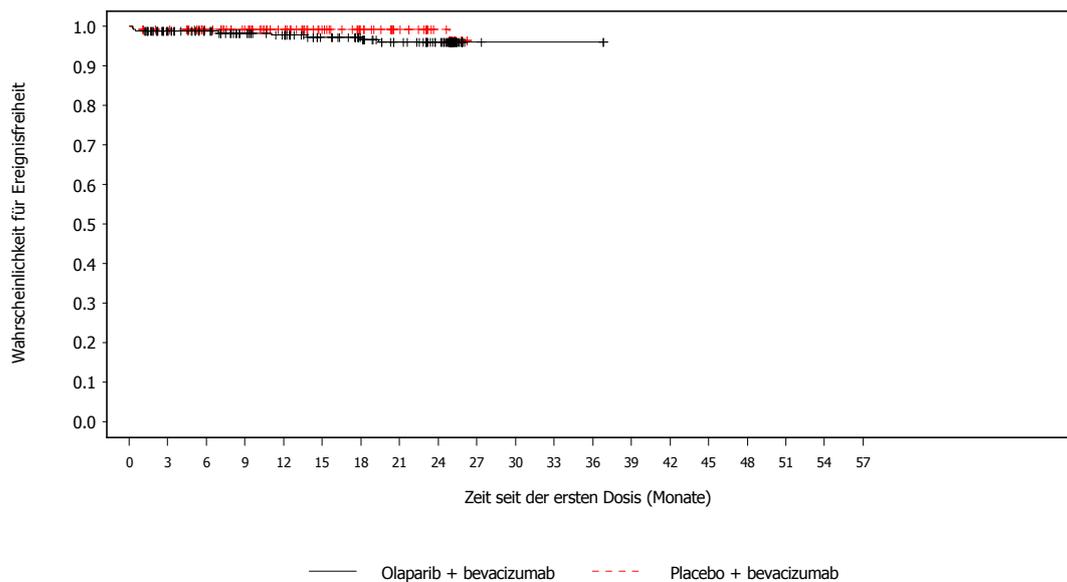
255	230	209	196	187	171	158	144	127	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
131	127	114	105	90	73	61	49	37	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebdi 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.88 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Leukozytenzahl erniedrigt  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	232	216	201	192	175	161	147	132	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	127	114	105	90	74	62	50	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

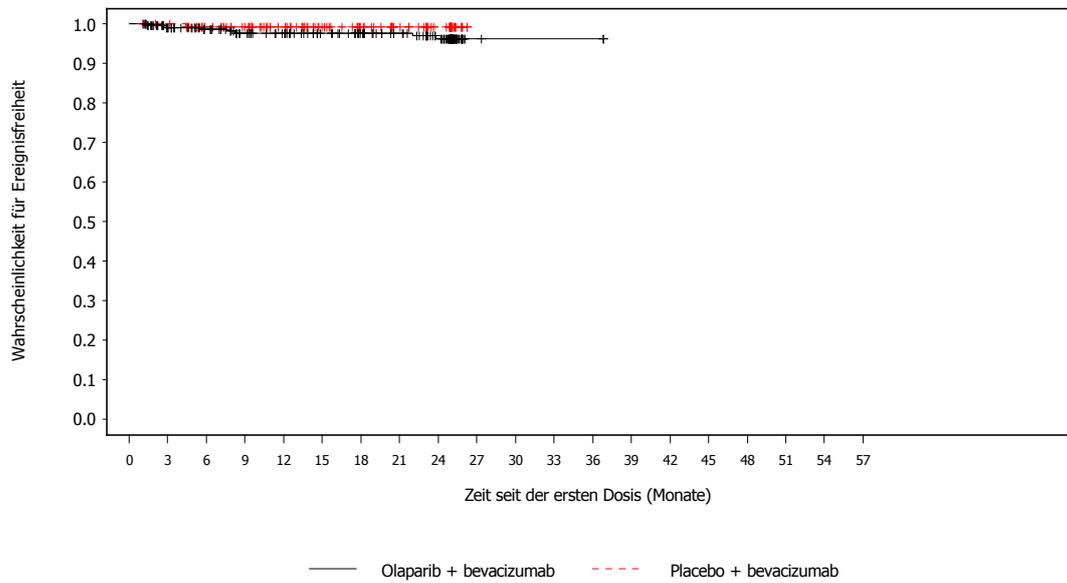
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebdj 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.89 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Lymphozytenzahl erniedrigt  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

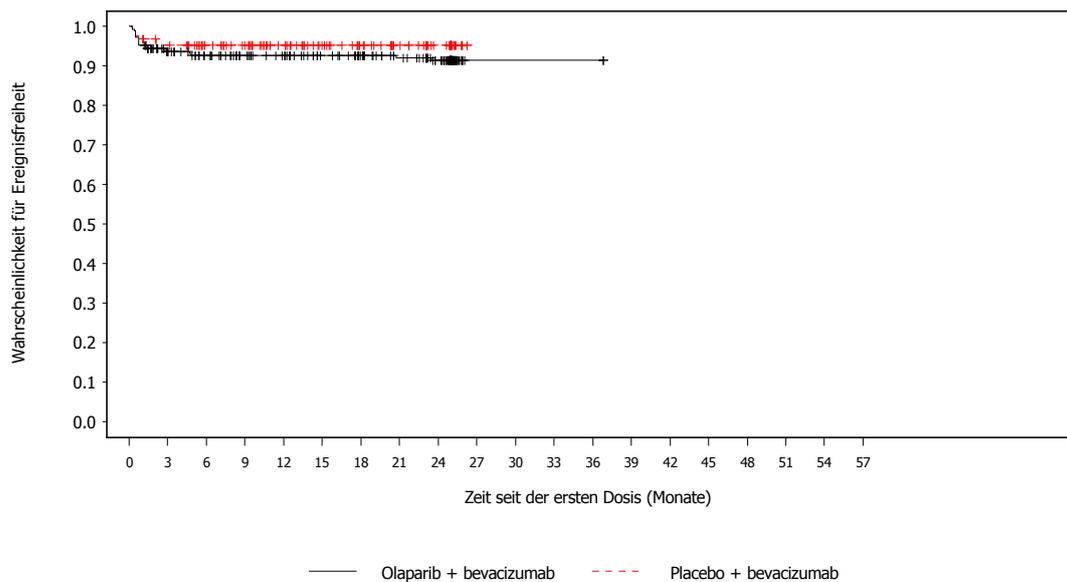
255	232	215	199	190	174	161	148	130	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	128	114	105	91	74	62	50	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebdk 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.90 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Neutrophilenzahl erniedrigt  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	220	204	190	182	167	156	143	127	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	122	109	101	86	71	60	48	36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

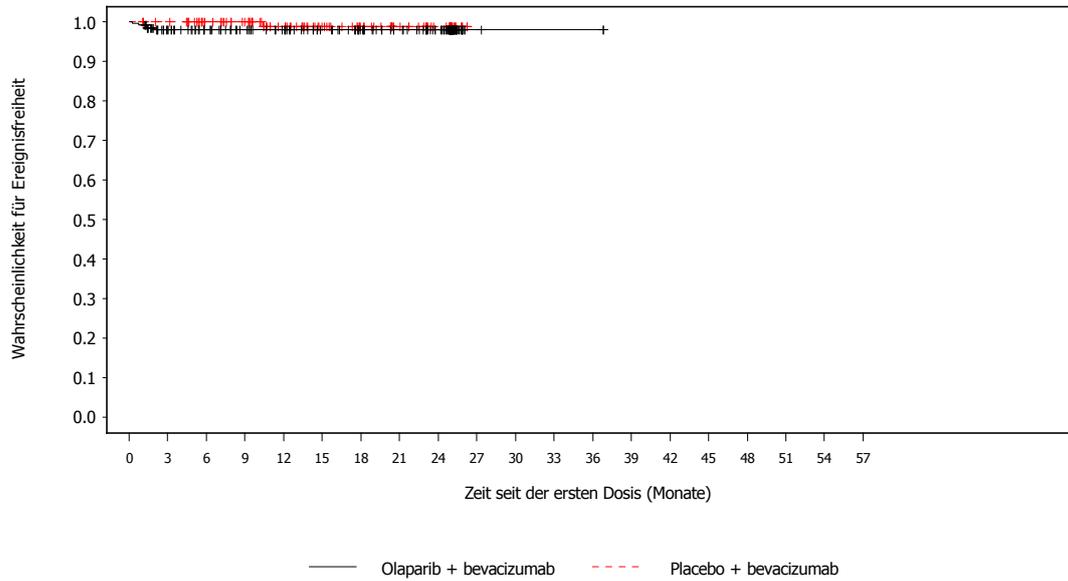
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebdl 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.91 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE PT: Thrombozytenzahl vermindert  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

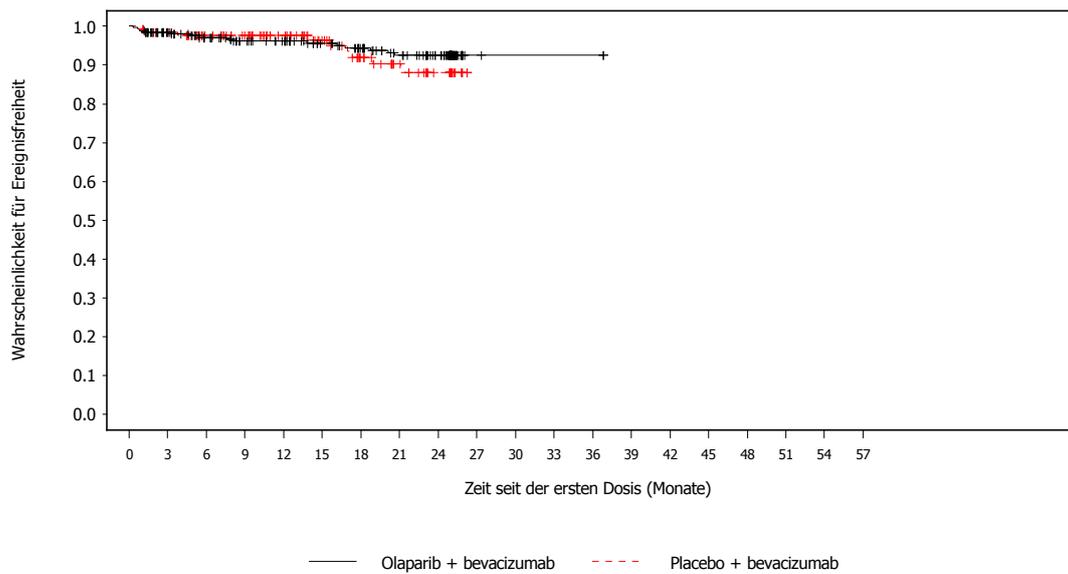
255	230	214	202	193	177	164	151	135	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
131	128	115	106	90	73	62	50	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebdm 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.92 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UE SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	230	211	195	187	170	157	142	127	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	126	112	103	88	70	55	43	31	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

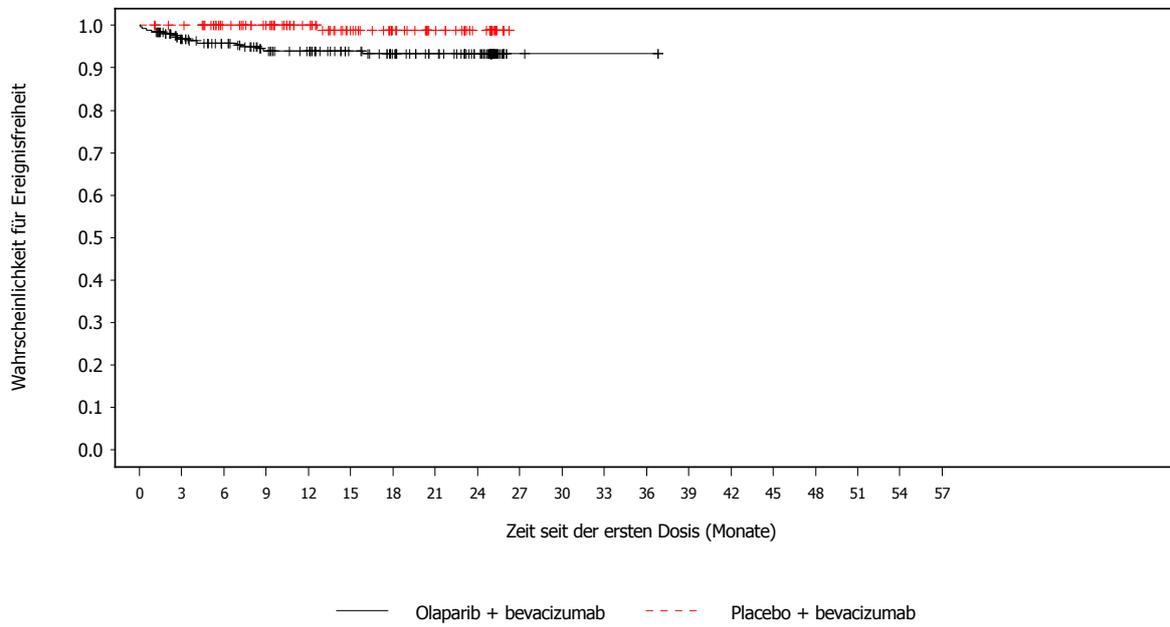
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebdn 25NOV2020:16:20 kvbv306

**Anhang 4-G6: Kaplan-Meier-Kurven: Schwere UE nach SOC und PT**

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.103 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwere UE nach SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

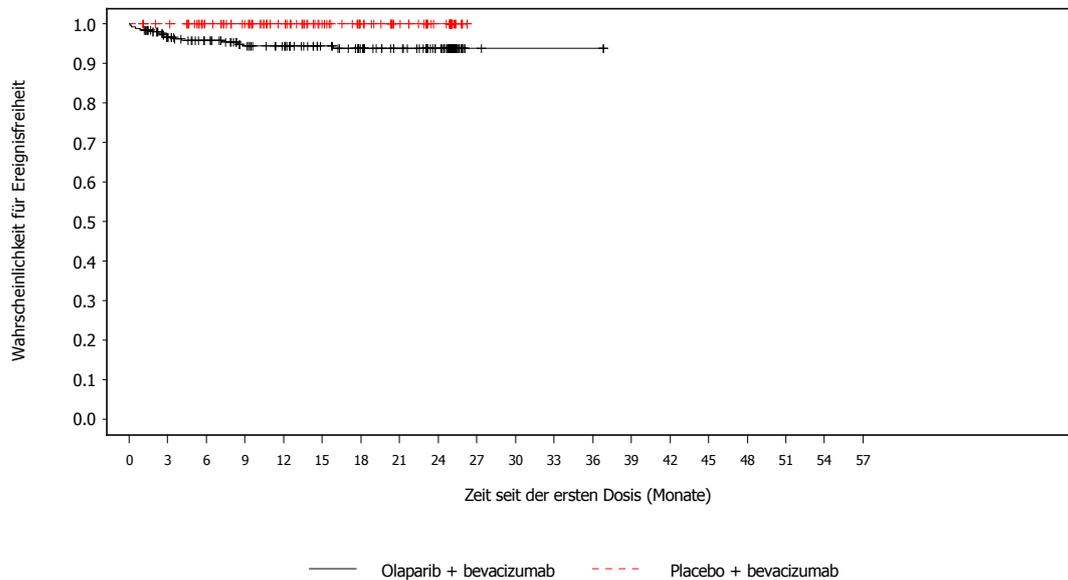
255	227	211	193	185	169	156	144	128	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
131	128	115	106	91	74	62	50	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtttemainaebdy 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.104 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwere UE nach PT: Ermüdung  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

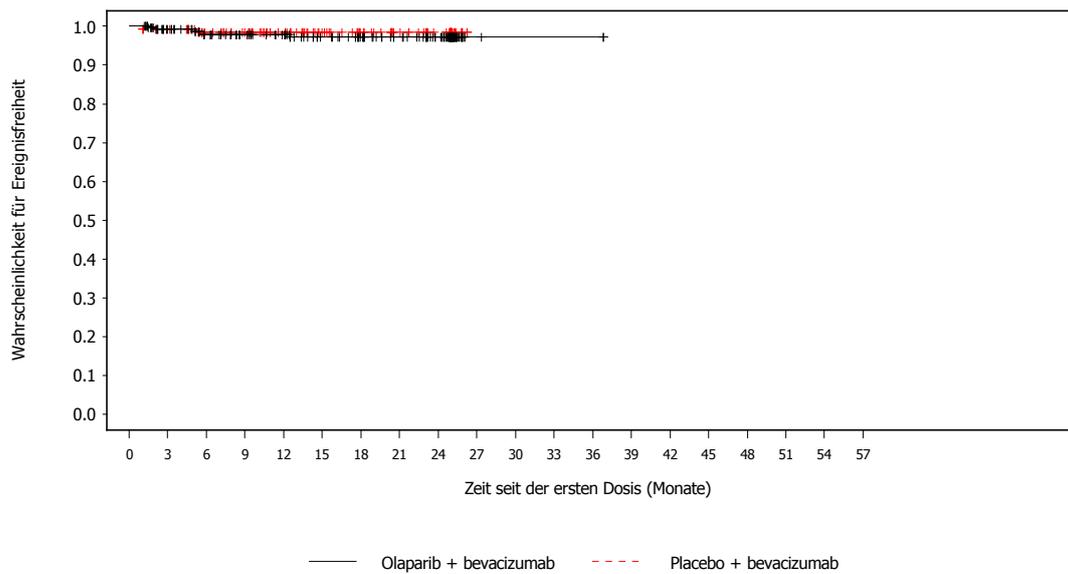
255	227	211	194	185	169	156	144	128	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	128	115	106	91	74	62	50	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebdz 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.105 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwere UE nach SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Bruststrahms und Mediastinums  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	232	214	201	192	175	163	150	134	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	127	114	105	90	73	61	49	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

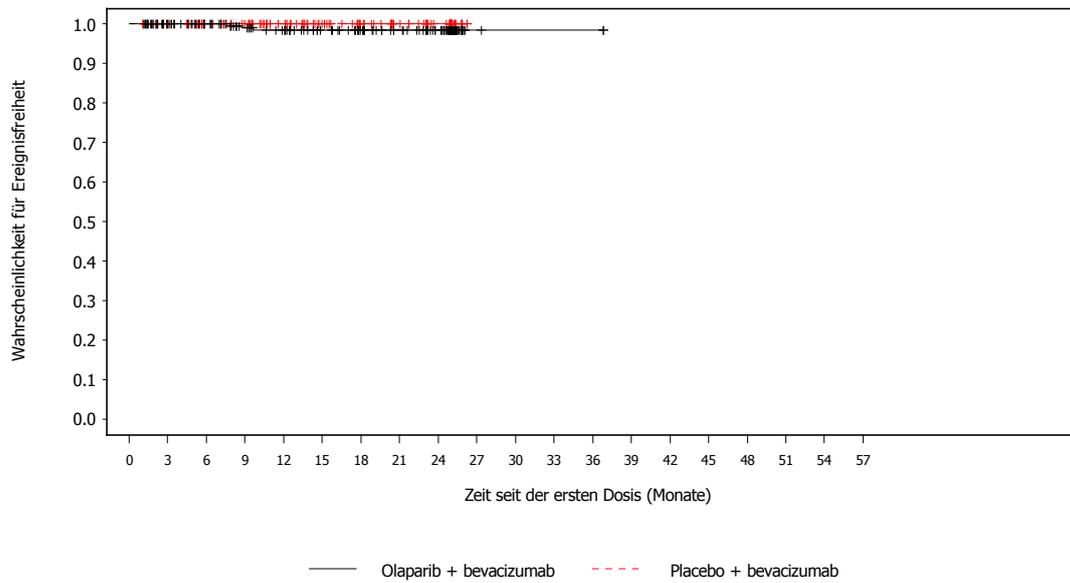
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebda 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.106 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwere UE nach SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

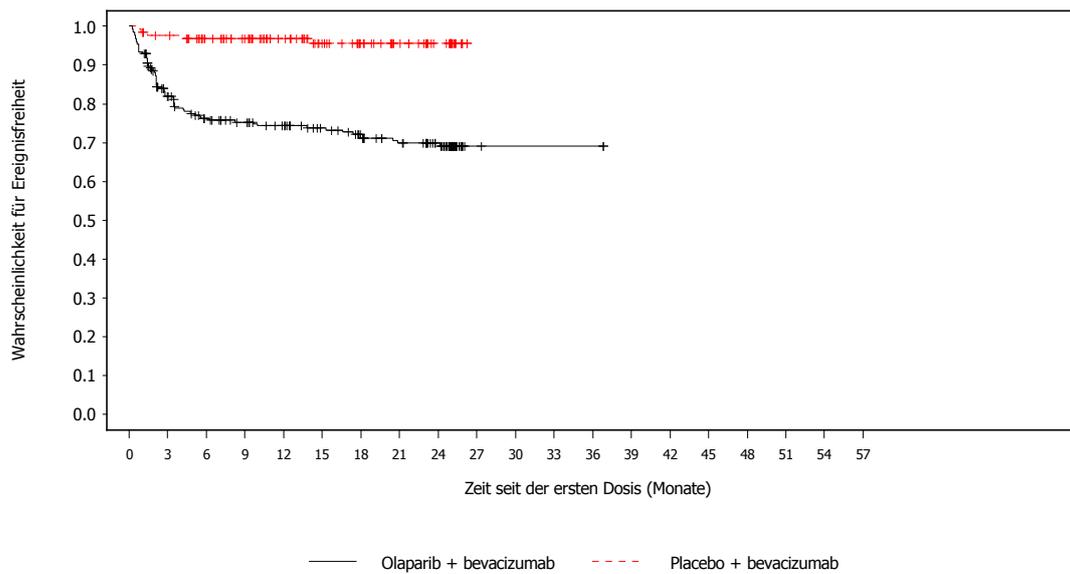
255	234	218	203	194	178	165	152	136	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	128	115	106	91	74	62	50	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtemainaebeb 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.107 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwere UE nach SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	192	169	159	150	138	126	117	105	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	125	112	103	88	72	61	49	37	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

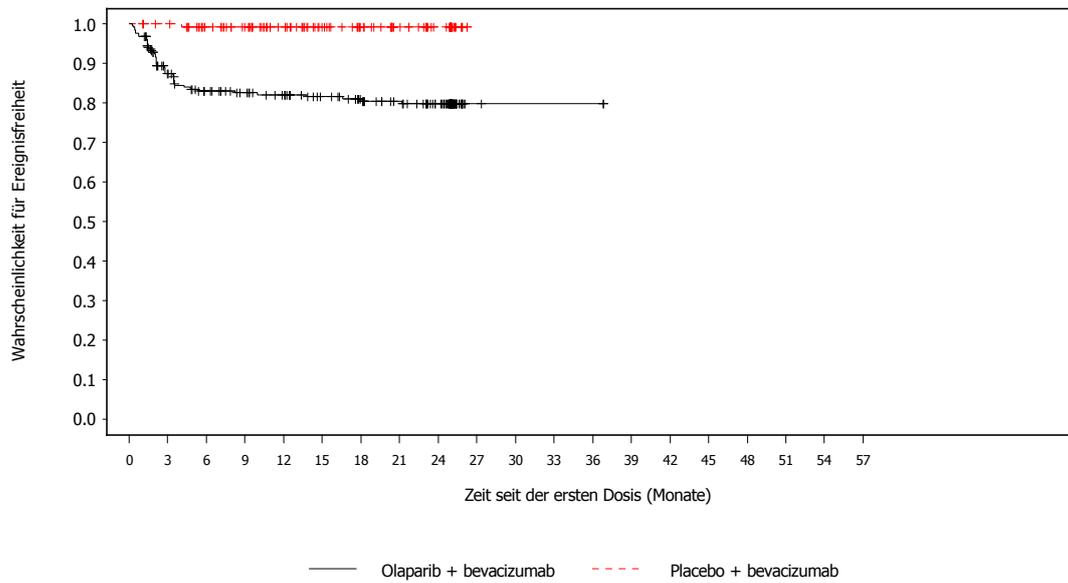
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtemainaebec 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.108 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwere UE nach PT: Anaemie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

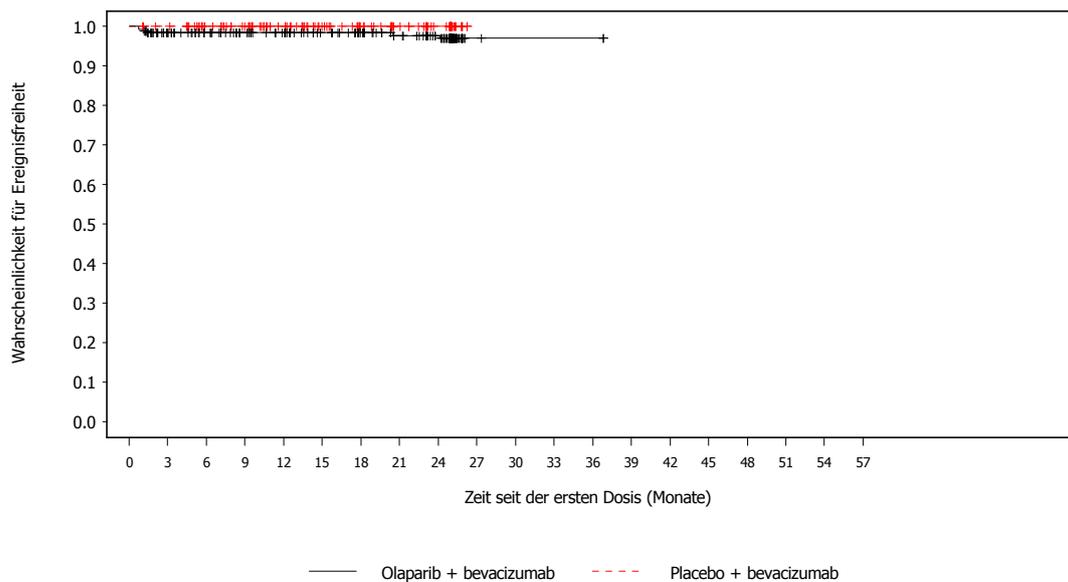
255	205	184	174	166	154	142	132	117	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	128	115	106	91	74	62	50	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebd 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.109 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwere UE nach PT: Leukopenie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	231	215	202	193	178	165	151	136	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	128	115	106	91	74	62	50	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

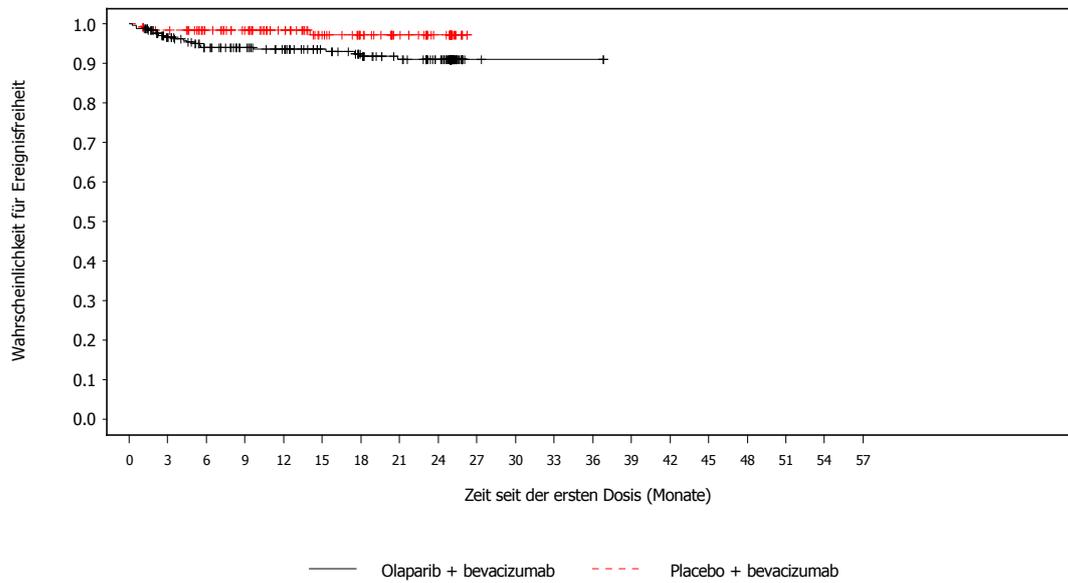
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaabee 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.110 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwere UE nach PT: Lymphopenie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

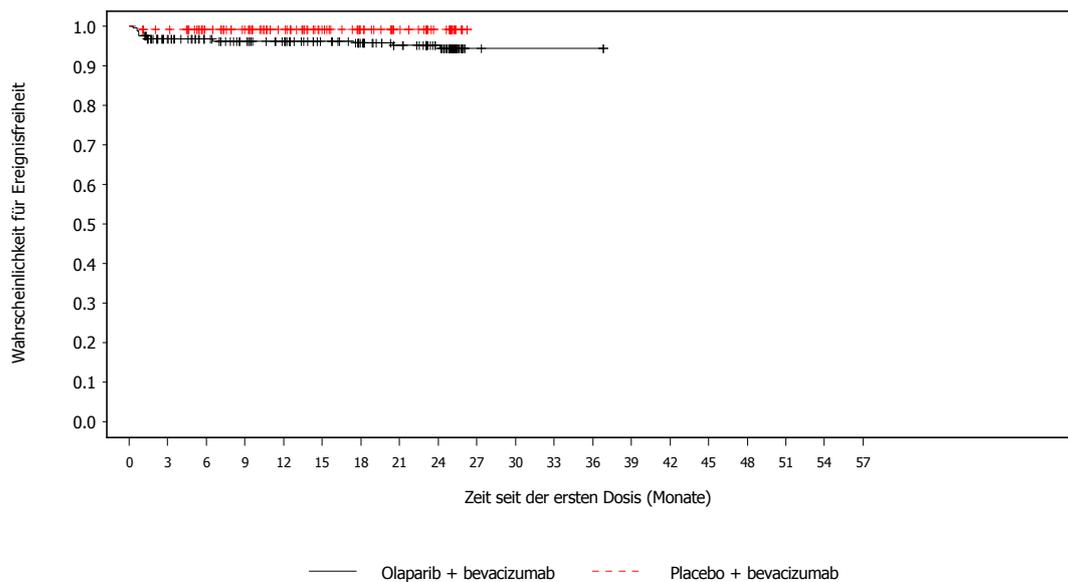
255	226	205	191	181	165	151	140	126	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	126	113	104	89	72	61	49	37	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtemainaebef 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.111 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwere UE nach PT: Neutropenie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	228	212	200	191	176	164	150	135	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	127	114	105	90	74	62	50	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

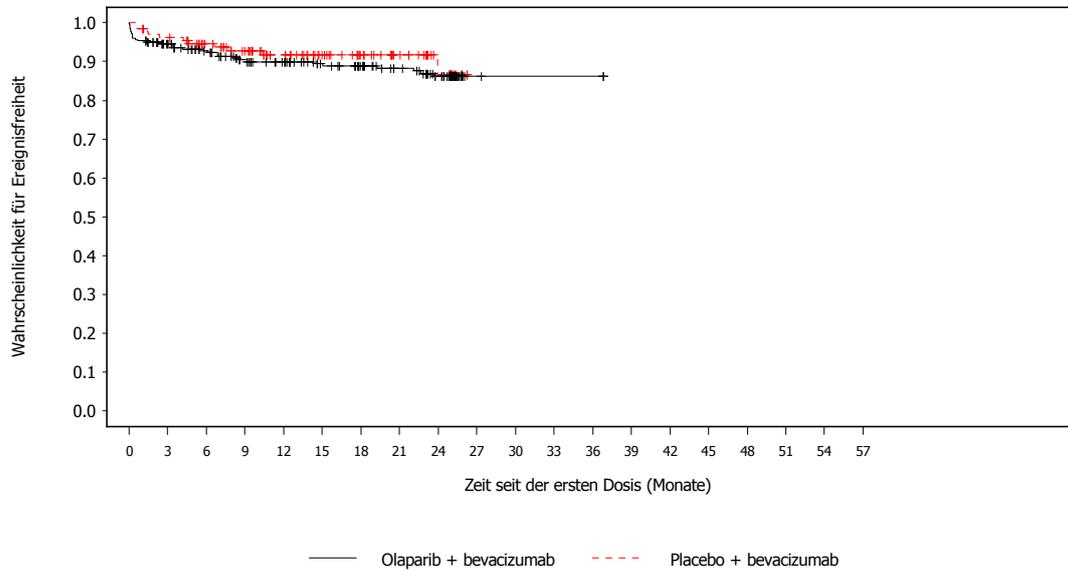
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtemainaebeg 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.112 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwere UE nach SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

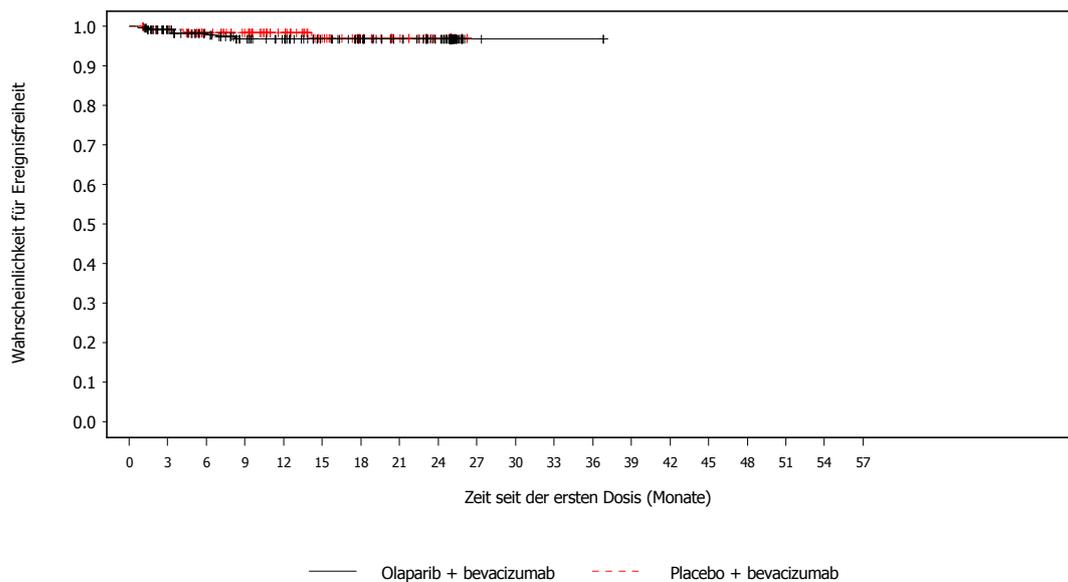
255	224	206	188	178	162	150	137	121	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	124	110	99	84	70	59	48	34	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebh 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.113 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwere UE nach PT: Diarrhoe  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	232	214	197	188	172	159	146	131	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	127	113	104	89	72	60	48	36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

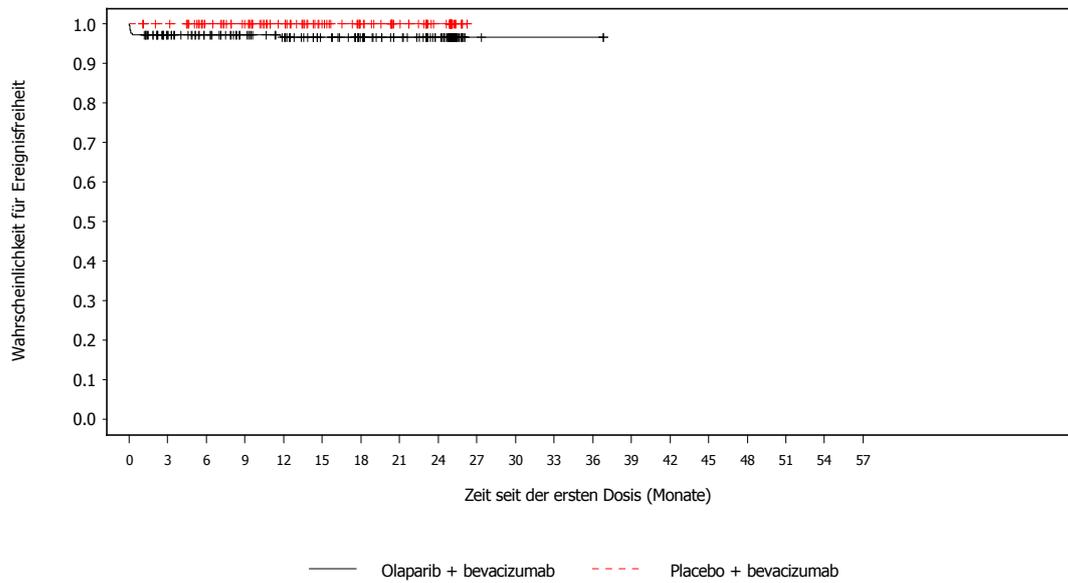
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebh 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.114 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwere UE nach PT: Uebelkeit  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

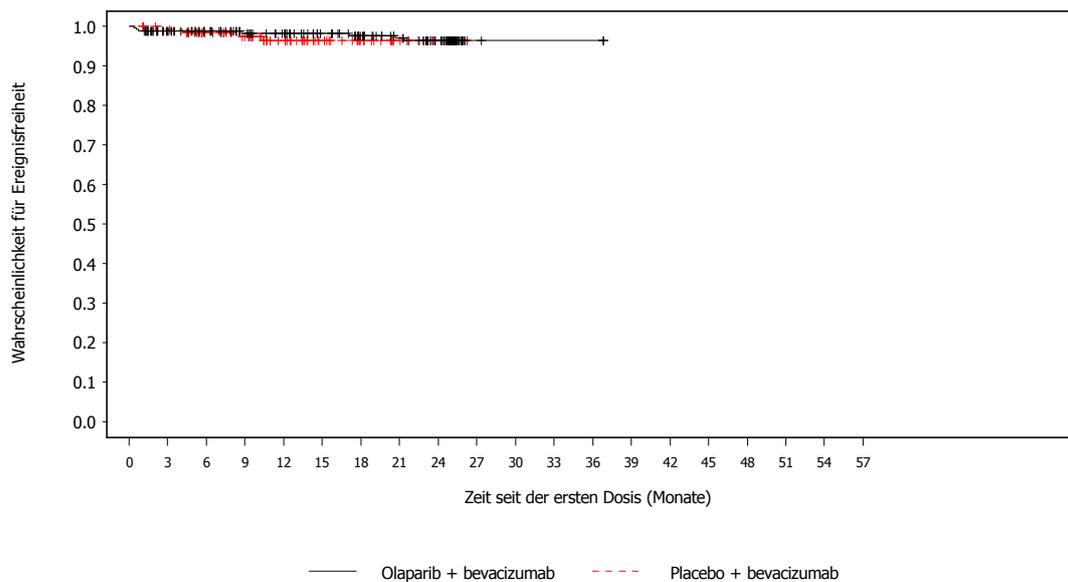
255	230	215	201	191	175	162	149	133	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	128	115	106	91	74	62	50	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebj 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.115 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwere UE nach SOC: Erkrankungen des Nervensystems  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

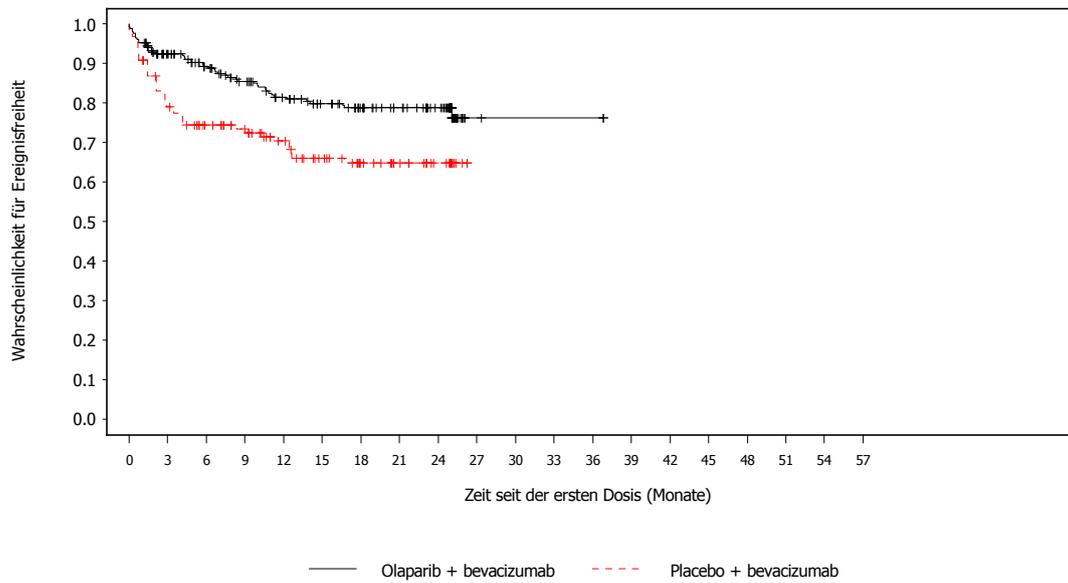
255	233	217	202	193	177	163	150	134	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	127	113	103	87	71	60	48	36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebk 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.116 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwere UE nach SOC: Gefaesserkrankungen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

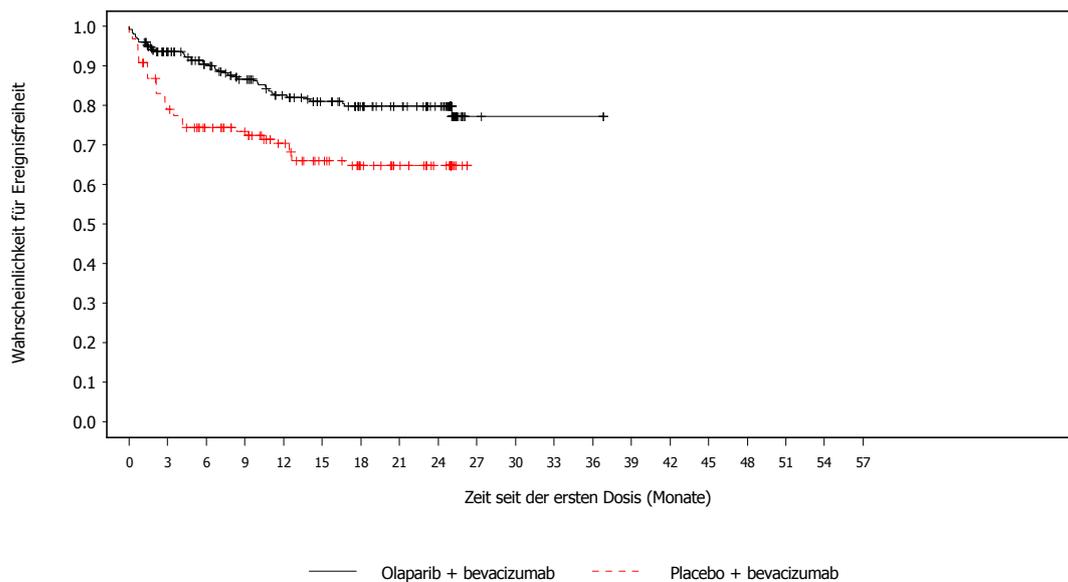
255	216	194	175	158	145	131	120	108	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	101	87	79	66	54	42	35	26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttomainaebel 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.117 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwere UE nach PT: Hypertonie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	218	196	176	159	146	132	121	109	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	101	87	79	66	54	42	35	26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

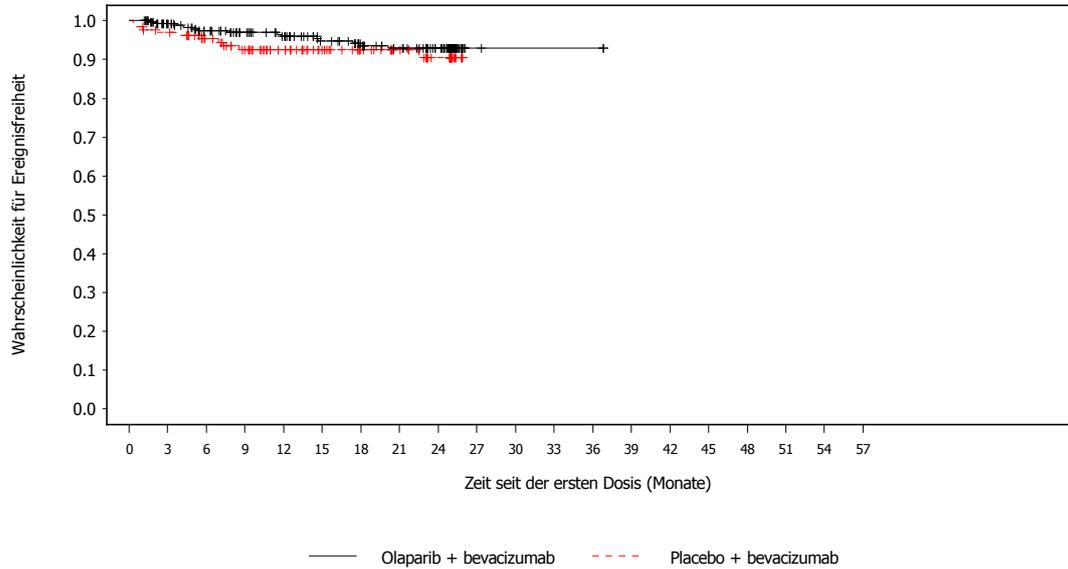
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttomainaebem 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.118 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwere UE nach SOC: Infektionen und parasitaere Erkrankungen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

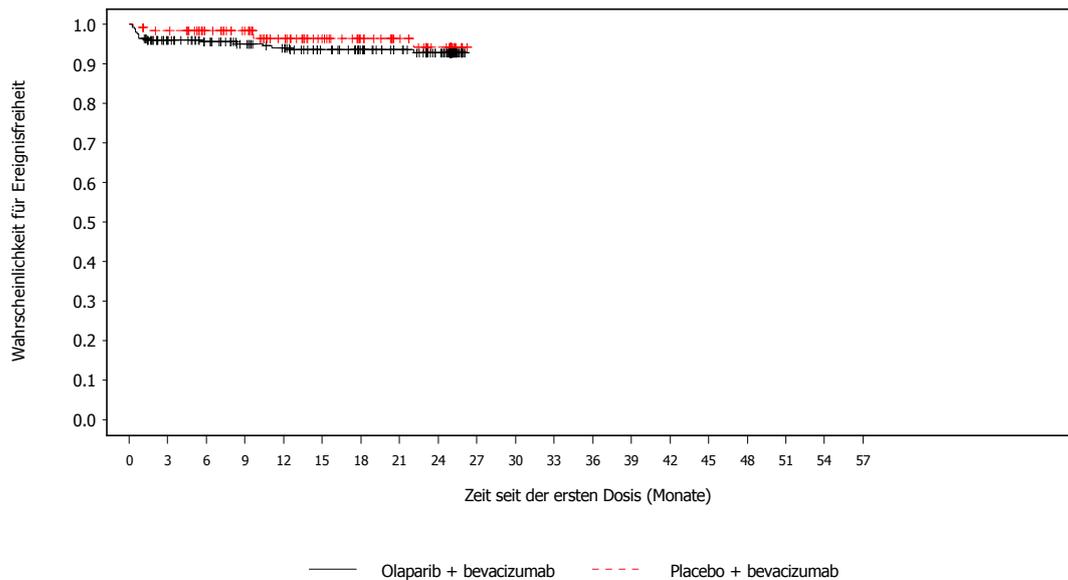
255	232	213	198	187	169	156	145	129	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
131	124	110	98	84	70	59	48	36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaeben 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.119 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwere UE nach SOC: Untersuchungen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

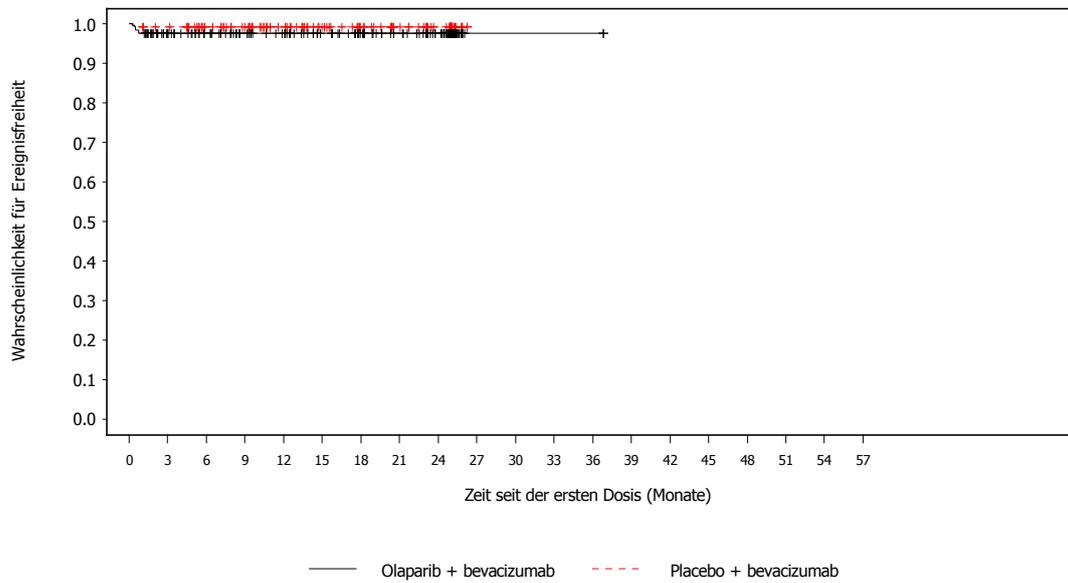
255	225	209	195	186	170	157	144	127	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	126	113	104	87	72	60	49	37	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebco 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.120 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwere UE nach PT: Neutrophilenzahl erniedrigt  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	229	214	200	192	177	164	151	135	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	127	114	105	90	74	62	50	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

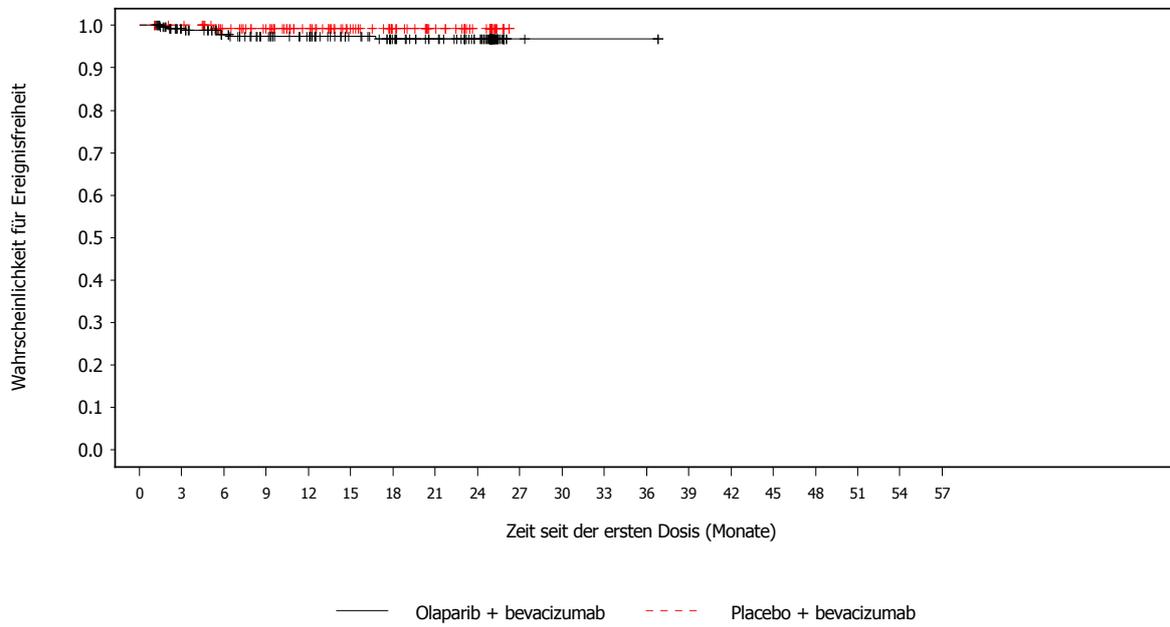
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebep 25NOV2020:16:20 kvbv306

**Anhang 4-G7: Kaplan-Meier-Kurven: SUE nach SOC und PT**

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.94 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of SUE SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

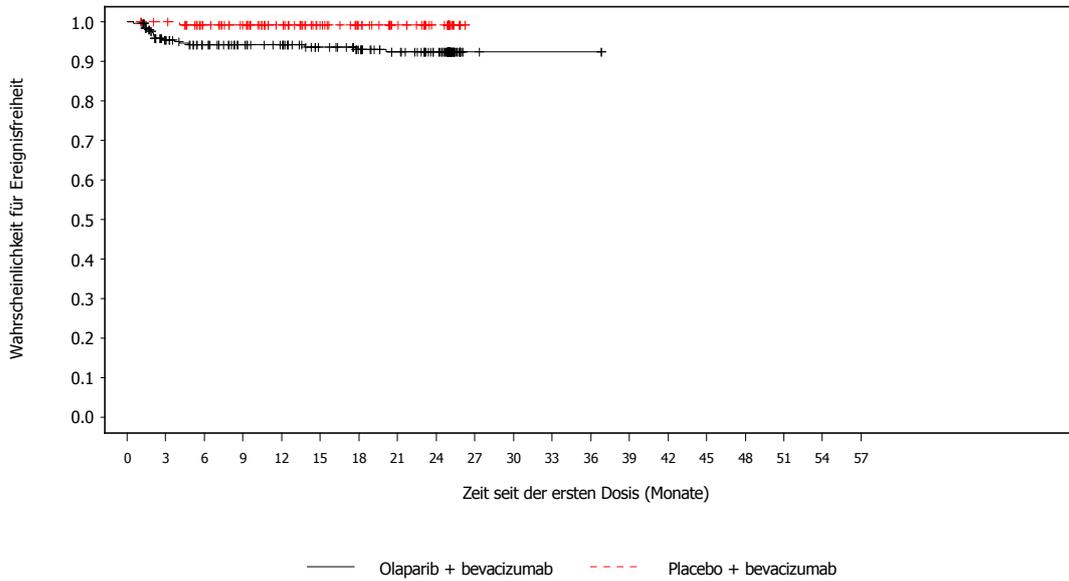
255	232	215	201	192	176	163	151	135	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
131	128	115	106	91	74	62	50	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtttemainaebdp 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.95 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of SUE SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

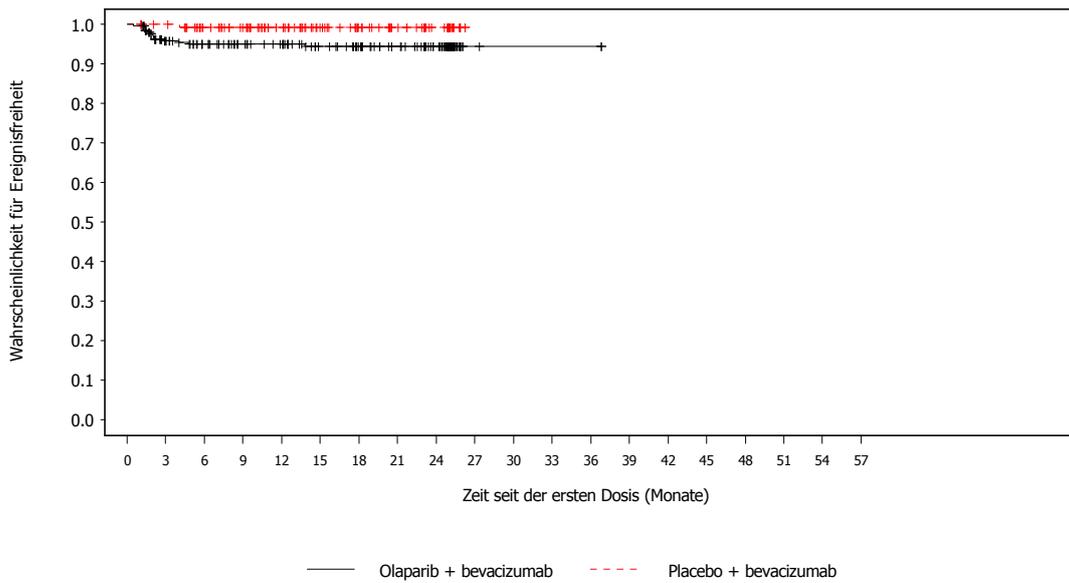
255	223	206	192	185	169	158	145	130	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
131	128	115	106	91	74	62	50	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtttemainaebdq 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.96 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of SUE PT: Anaemie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	224	208	194	187	171	160	147	132	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	128	115	106	91	74	62	50	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

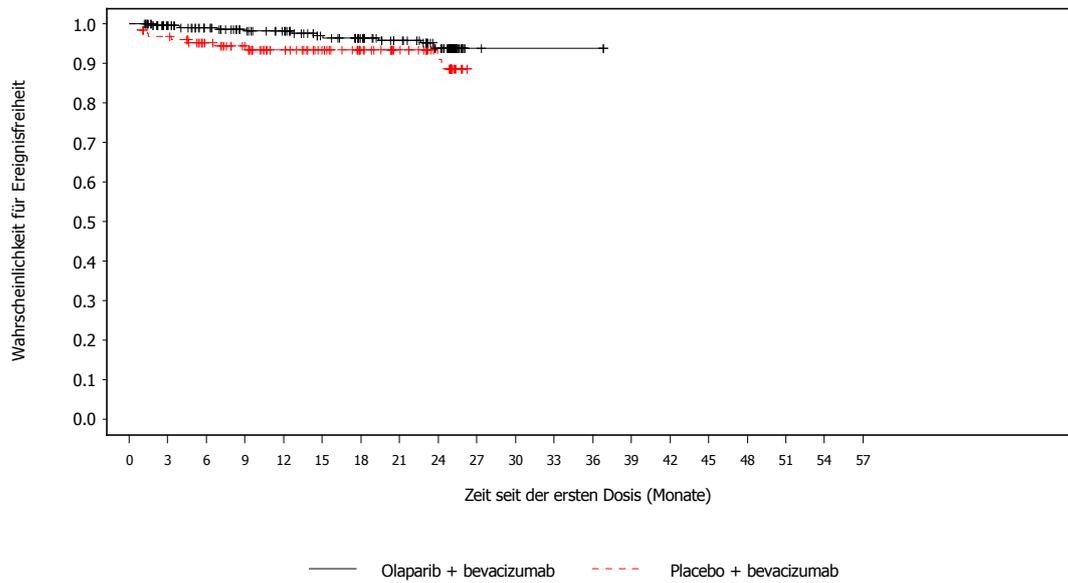
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtttemainaebdr 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.97 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of SUE SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

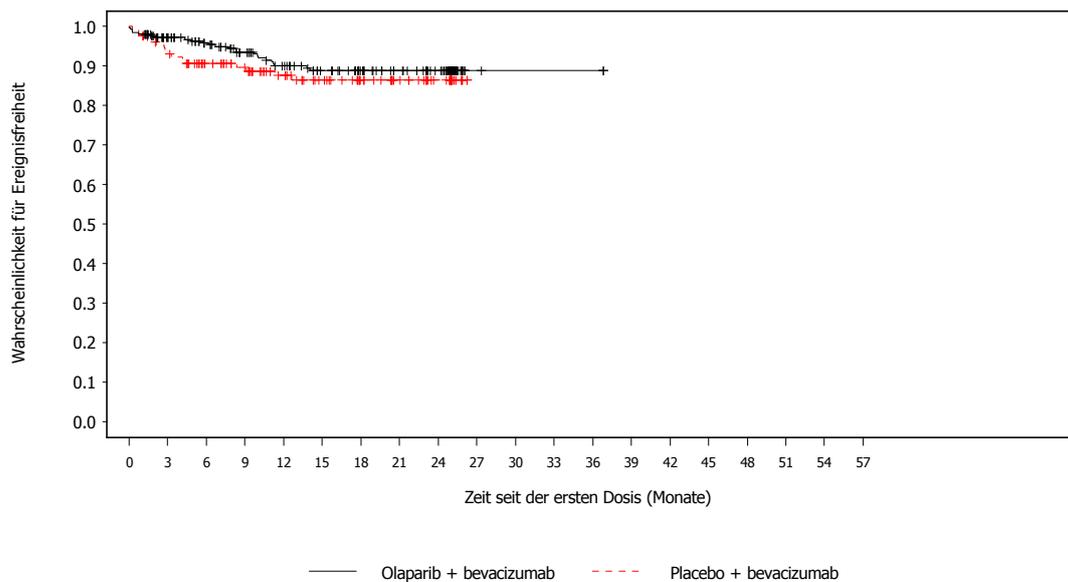
255	233	216	202	193	175	163	149	130	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
131	125	111	101	86	74	62	50	37	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebds 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.98 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of SUE SOC: Gefaessserkrankungen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

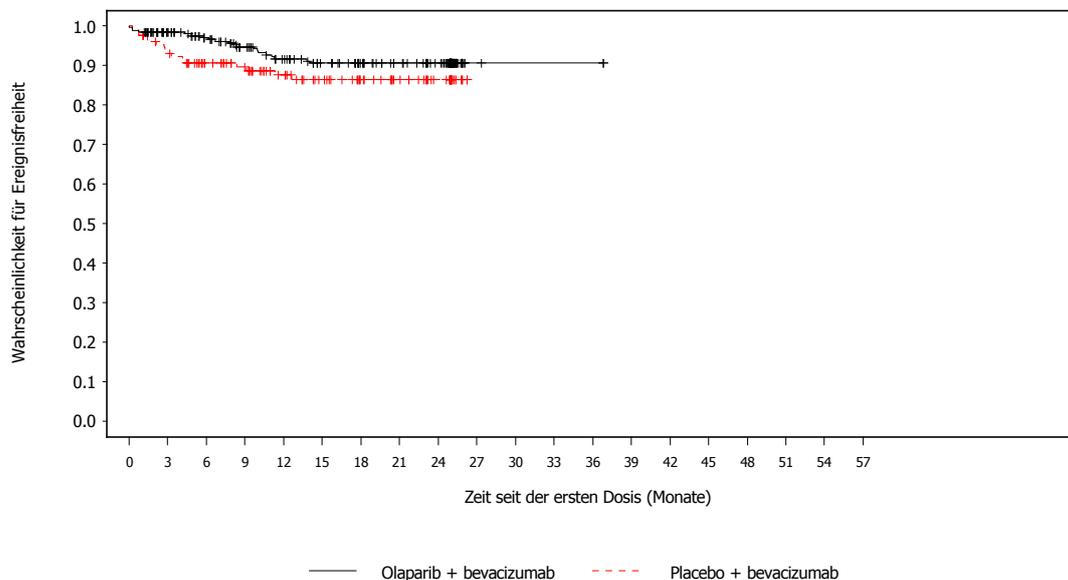
255	227	209	191	176	162	149	137	125	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	119	103	94	78	66	54	44	33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebdt 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.99 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of SUE PT: Hypertonie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

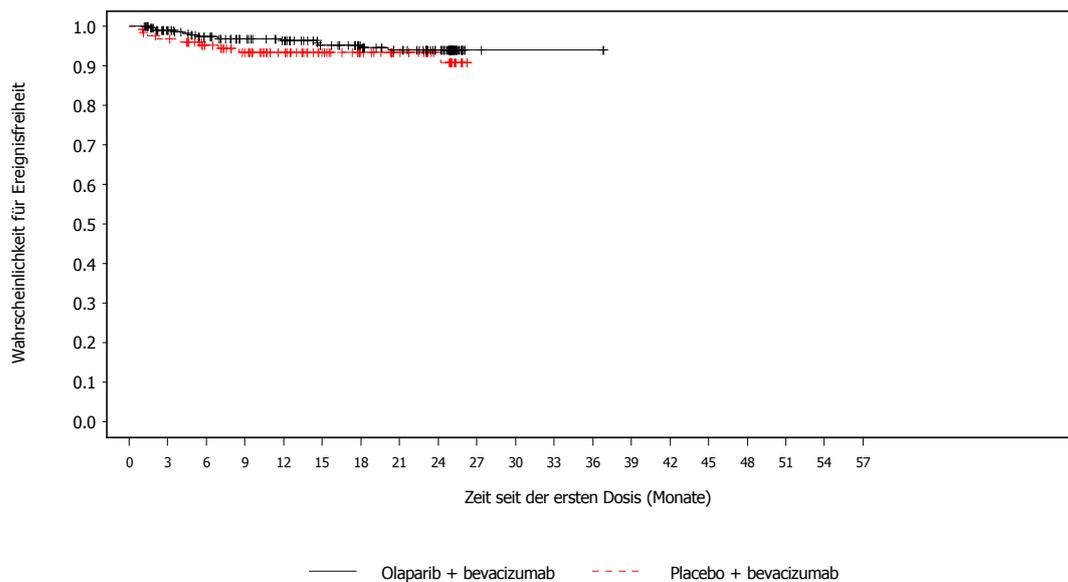
255	230	211	192	177	163	150	138	126	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	119	103	94	78	66	54	44	33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtemainaebdu 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.100 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of SUE SOC: Infektionen und parasitaere Erkrankungen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	232	214	200	191	173	160	149	133	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	124	110	99	85	70	59	48	36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

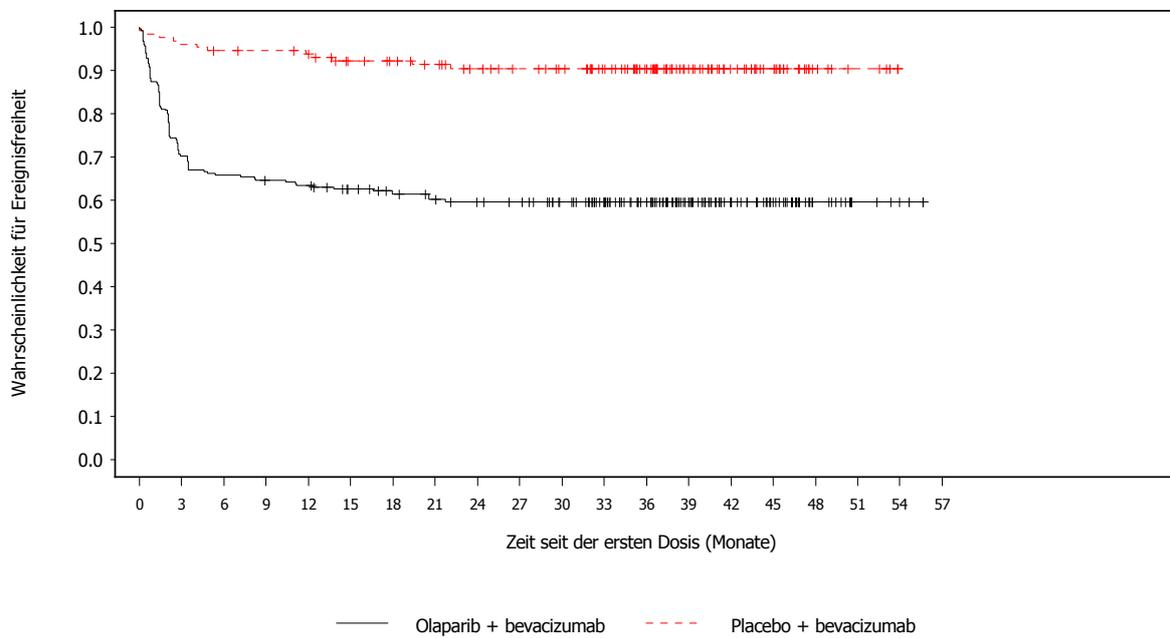
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtemainaebdv 25NOV2020:16:20 kvbv306

**Anhang 4-G8: Kaplan-Meier-Kurven: UESI unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT**

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.122 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UESI: Anämie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

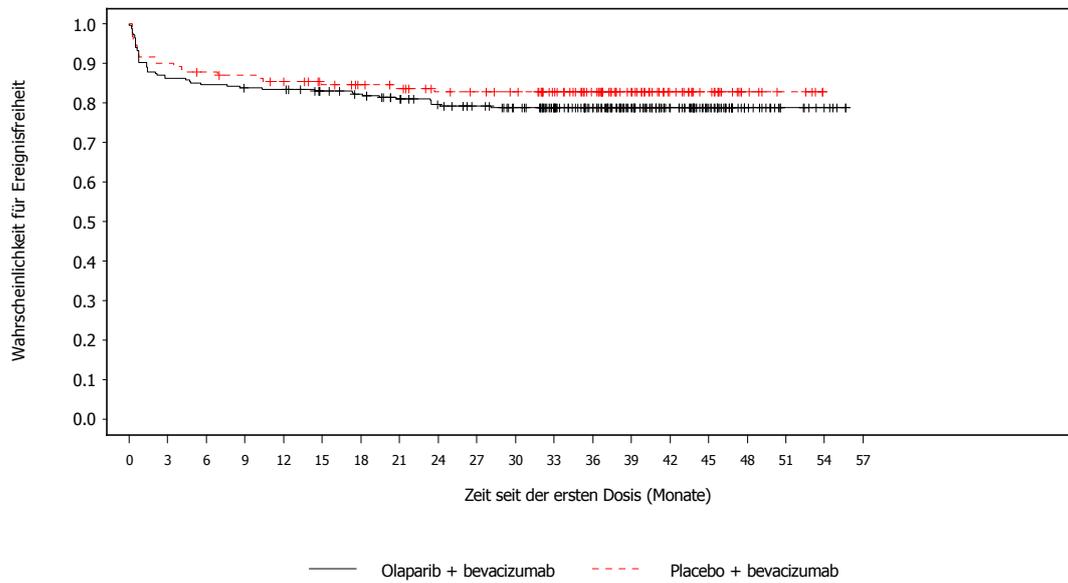
255	179	168	164	161	153	146	141	137	135	126	113	94	70	50	36	14	5	2	0	Olaparib + bevacizumab
131	126	123	122	119	112	109	105	99	95	91	81	68	46	33	23	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaeber 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.123 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UESI: Neutropenie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

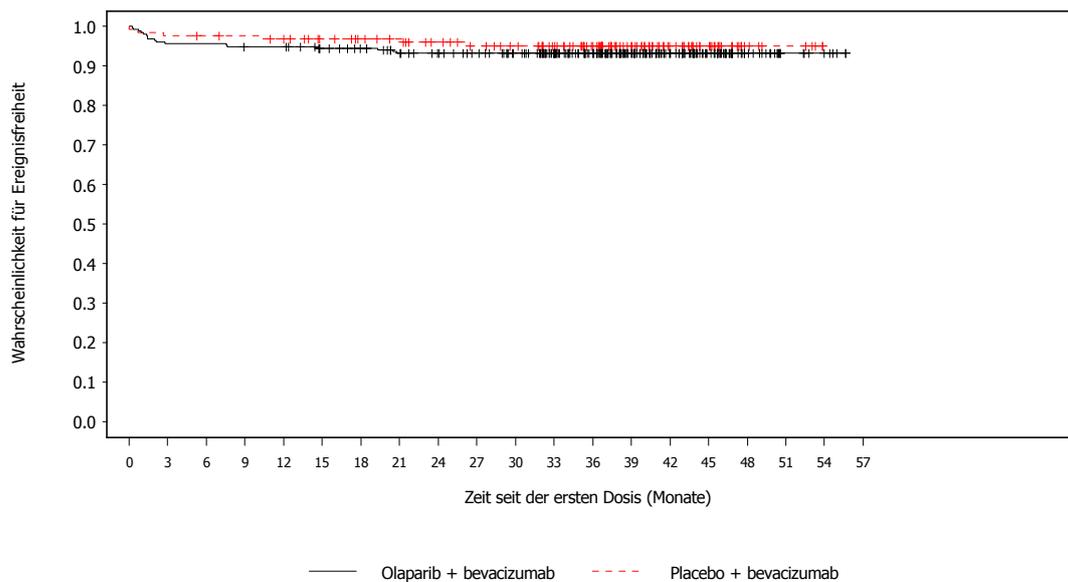
255	220	216	213	212	204	199	190	182	175	166	149	127	97	70	47	20	9	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	118	114	112	108	103	99	96	90	88	85	75	62	45	29	20	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebes 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.124 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UESI: Thrombozytopenie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

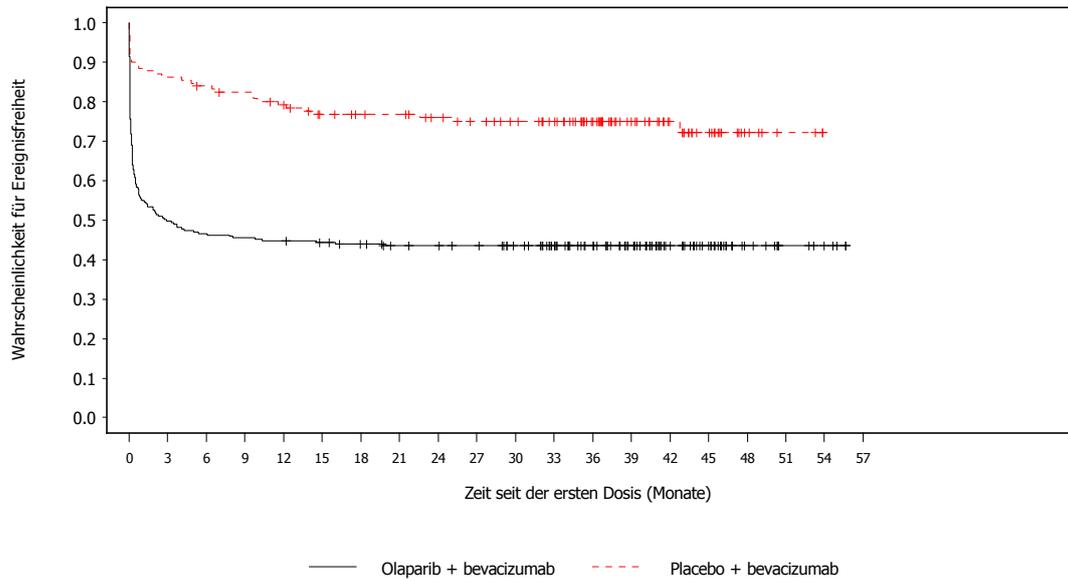
255	244	244	241	241	233	228	219	213	207	197	177	150	112	81	53	22	8	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	128	127	126	123	118	114	111	105	100	96	87	74	52	35	23	7	4	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebet 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.125 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UESI: Übelkeit  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

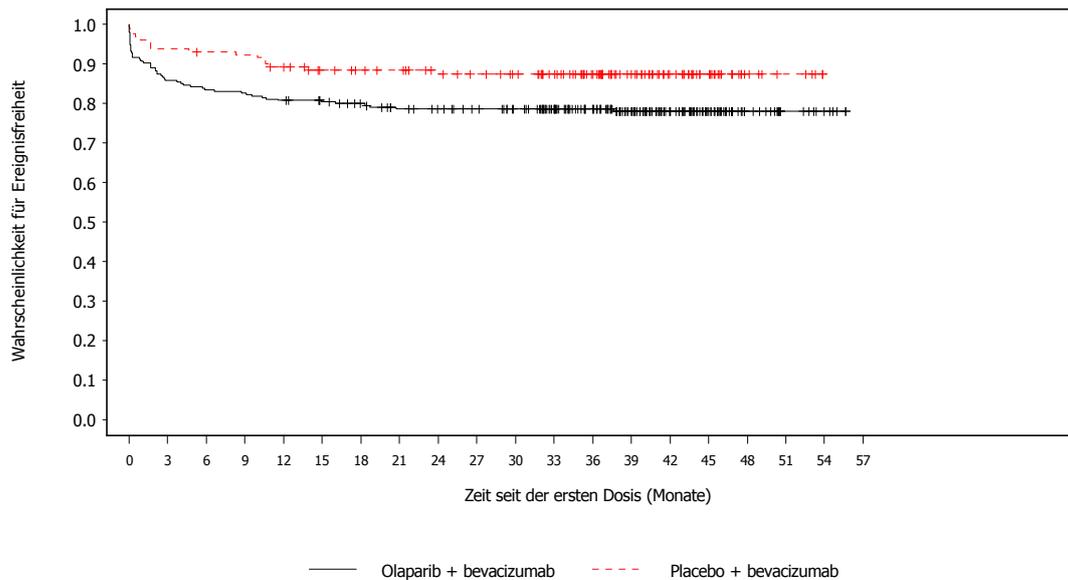
255	127	119	116	114	111	107	102	101	99	93	84	70	57	37	27	12	6	3	0	Olaparib + bevacizumab
131	113	109	106	100	93	90	89	84	80	76	70	56	37	26	17	6	2	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebcu 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.126 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UESI: Erbrechen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

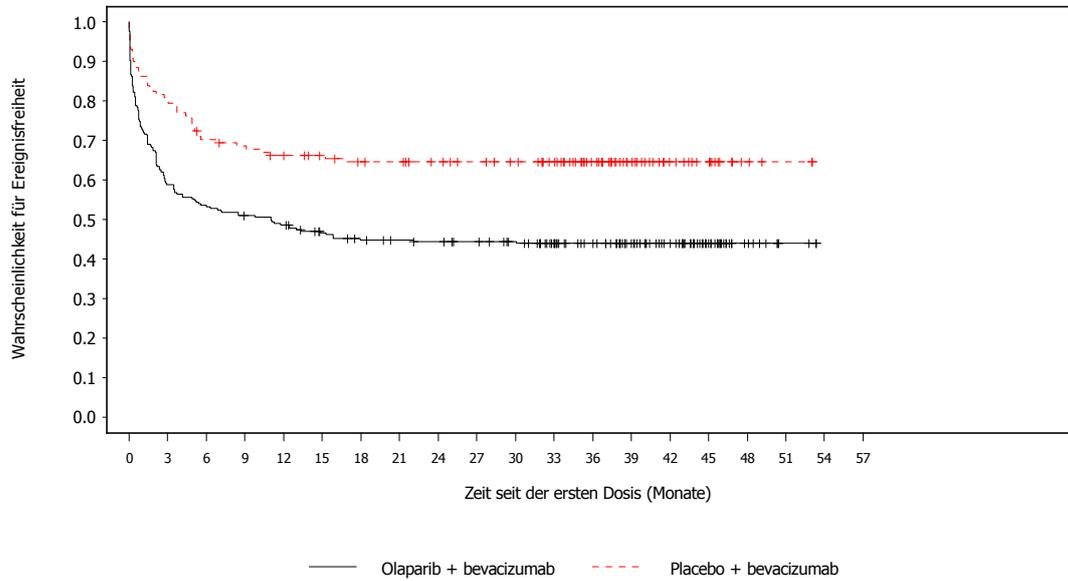
255	219	213	211	206	200	194	186	182	177	170	153	131	102	72	47	20	9	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	123	121	120	114	108	105	103	97	94	90	82	68	49	34	22	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebcv 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.127 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UESI: Fatigue und Asthenie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

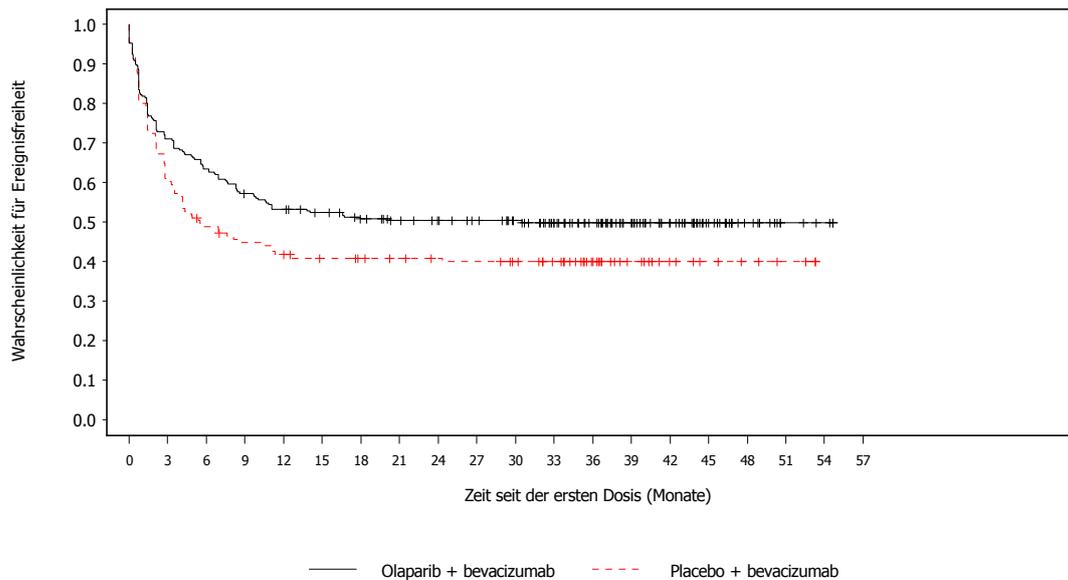
255	150	137	129	123	112	106	103	101	98	93	82	71	56	44	25	9	2	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	105	91	88	83	80	76	75	71	68	65	58	44	28	17	12	3	1	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebew 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.128 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UESI: Hypertonie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

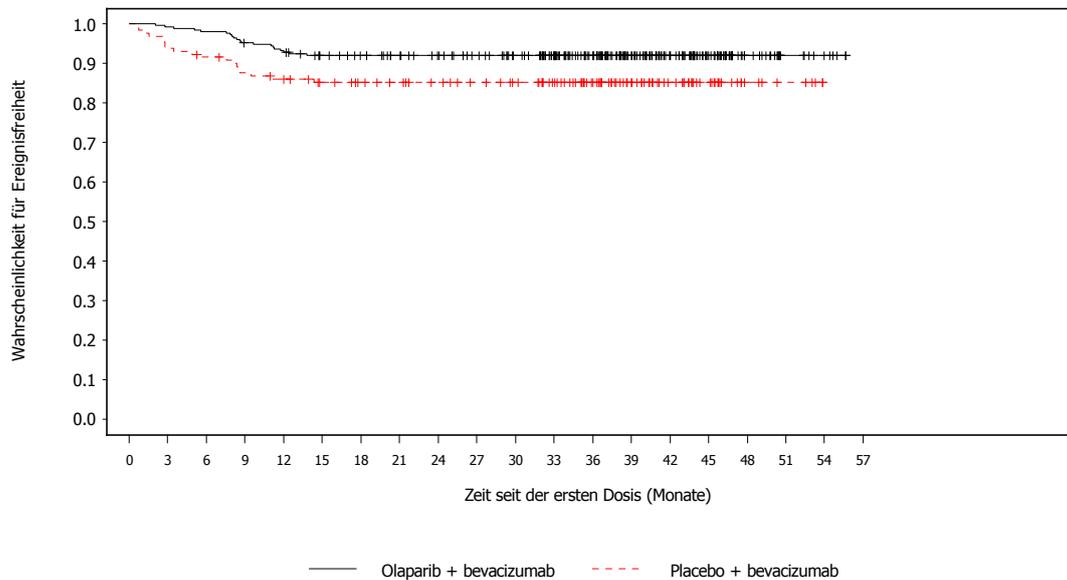
255	181	162	145	135	129	121	115	111	107	100	89	75	58	44	27	12	4	2	0	Olaparib + bevacizumab
131	79	63	57	52	49	47	45	43	42	39	34	24	15	9	6	4	2	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebex 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.129 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UESI: Proteinurie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

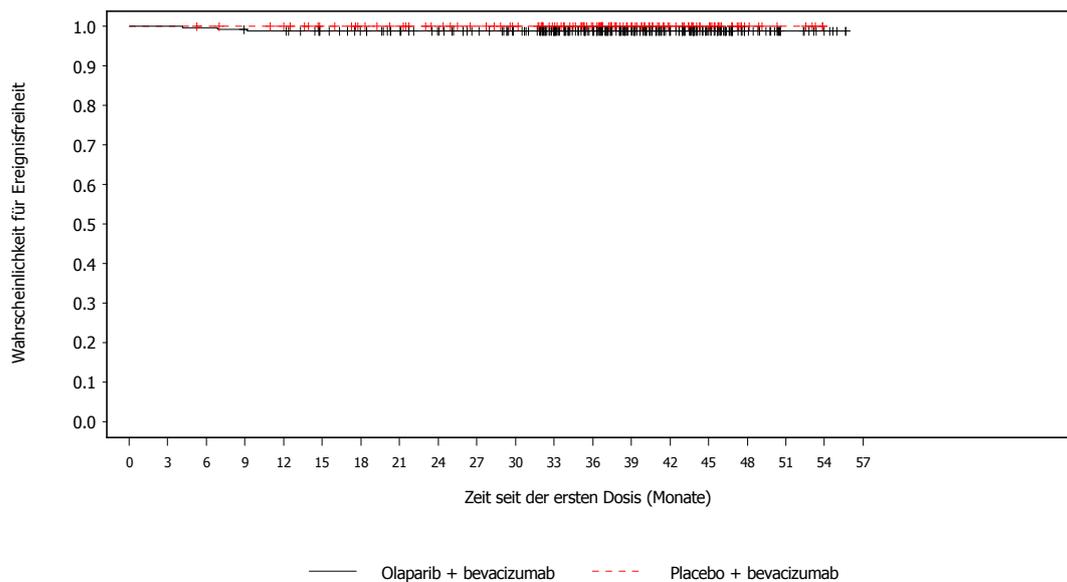
255	253	250	242	236	227	222	215	209	201	191	174	148	111	82	54	22	9	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	123	119	113	109	104	100	97	93	89	85	76	62	44	31	20	7	4	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebez 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.130 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UESI: Magen-Darm(GI)-Perforationen und Fisteln  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	255	254	252	251	244	239	232	226	218	209	189	159	121	88	57	24	10	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	131	130	129	127	122	118	115	110	106	101	91	76	53	36	24	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

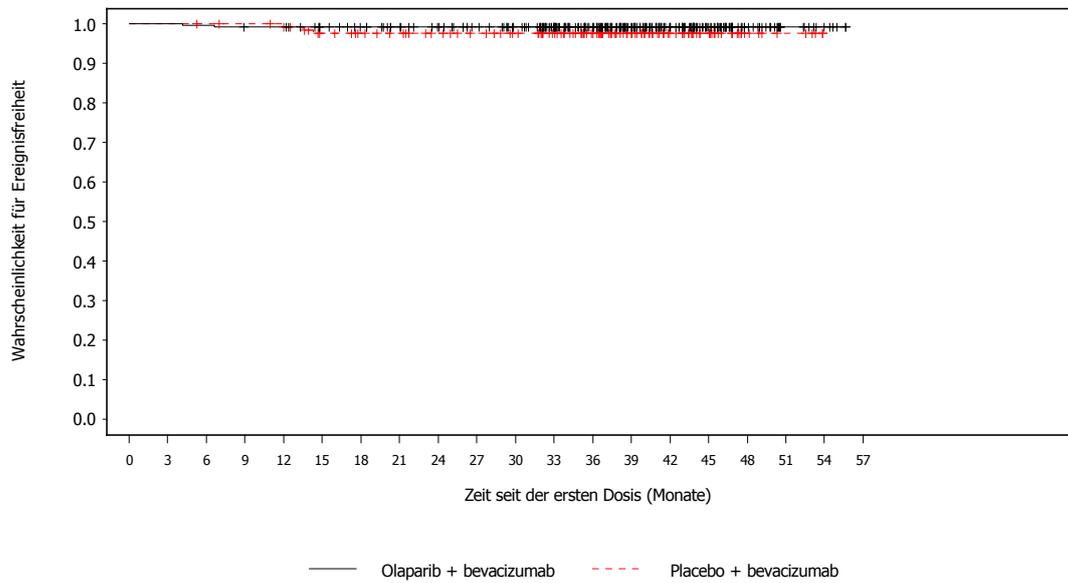
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebez 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.131 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UESI: Komplikationen der Wundheilung  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

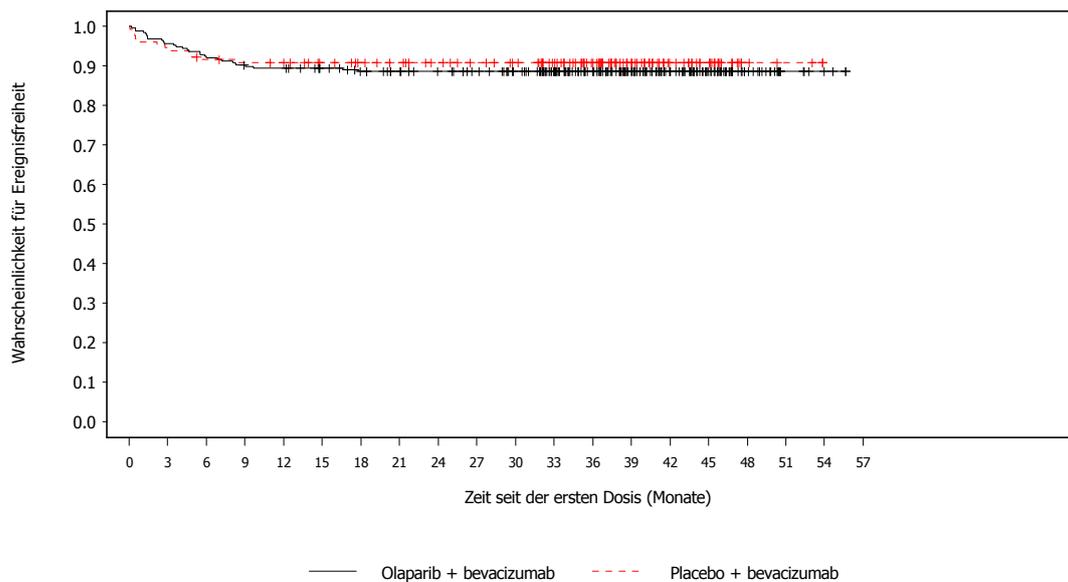
255	255	254	252	252	245	240	233	227	219	210	190	161	122	89	58	25	10	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	131	130	129	126	119	115	112	107	103	98	89	74	51	34	22	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtttemainae bfa 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.132 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UESI: Blutungen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	244	236	229	227	220	213	207	202	196	187	168	140	108	78	52	21	6	2	0	Olaparib + bevacizumab
131	124	119	117	115	110	106	103	98	94	90	80	65	44	28	19	4	2	0	0	Placebo + bevacizumab

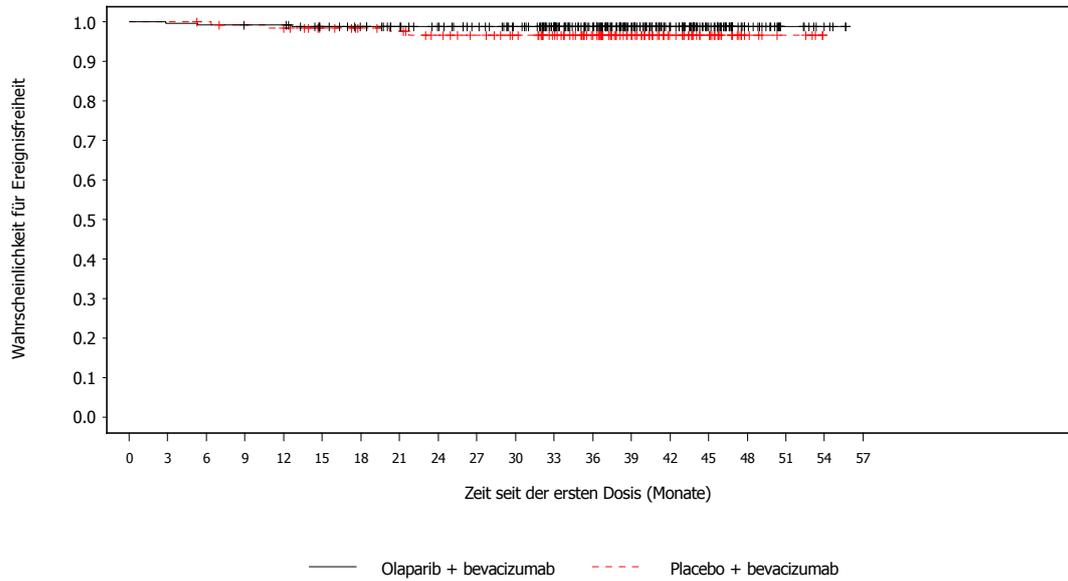
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtttemainae bfb 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.133 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UESI: Arterielle Thromboembolie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

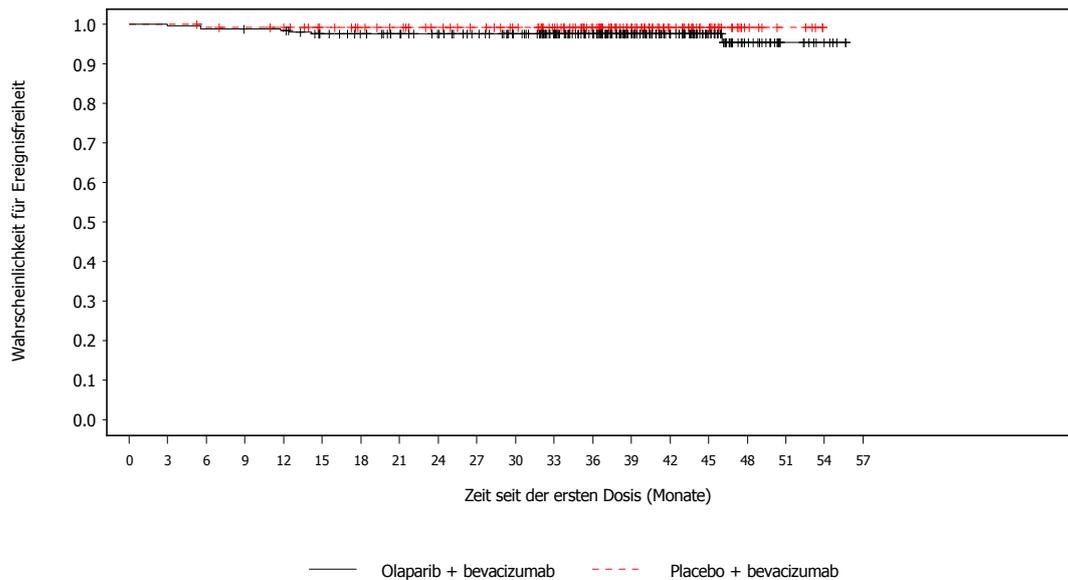
255	254	253	252	252	244	239	232	226	218	208	189	159	120	87	56	24	9	3	0	Olaparib + bevacizumab
131	131	130	128	126	121	117	115	110	106	101	91	76	53	36	24	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebfc 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.134 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UESI: Venöse Thromboembolie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	254	252	251	250	241	236	229	223	215	205	187	159	120	88	57	24	10	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	131	129	128	126	121	117	114	109	105	100	90	75	52	35	23	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

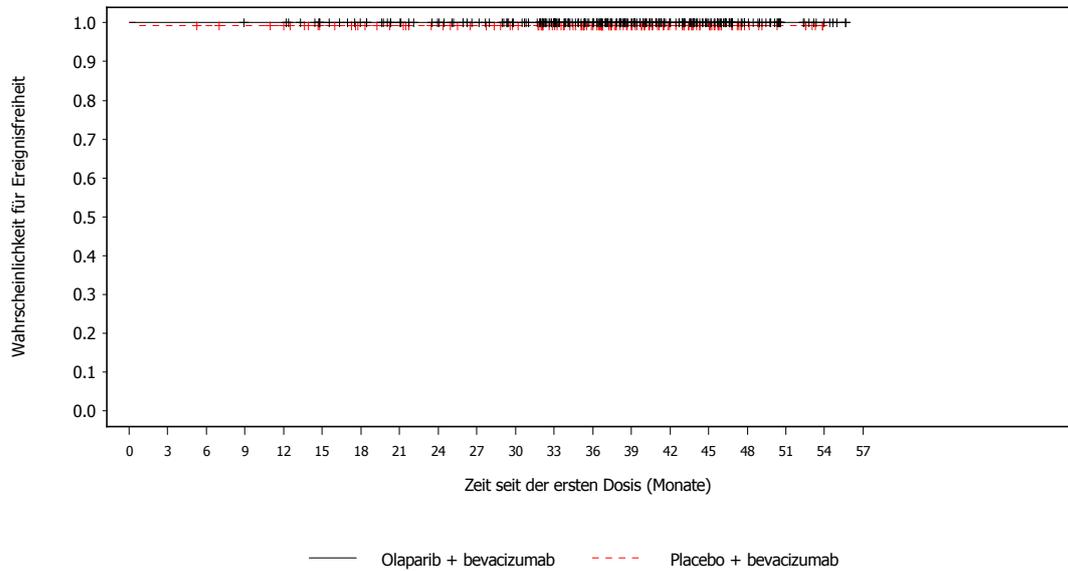
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebfd 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.135 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UESI: Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

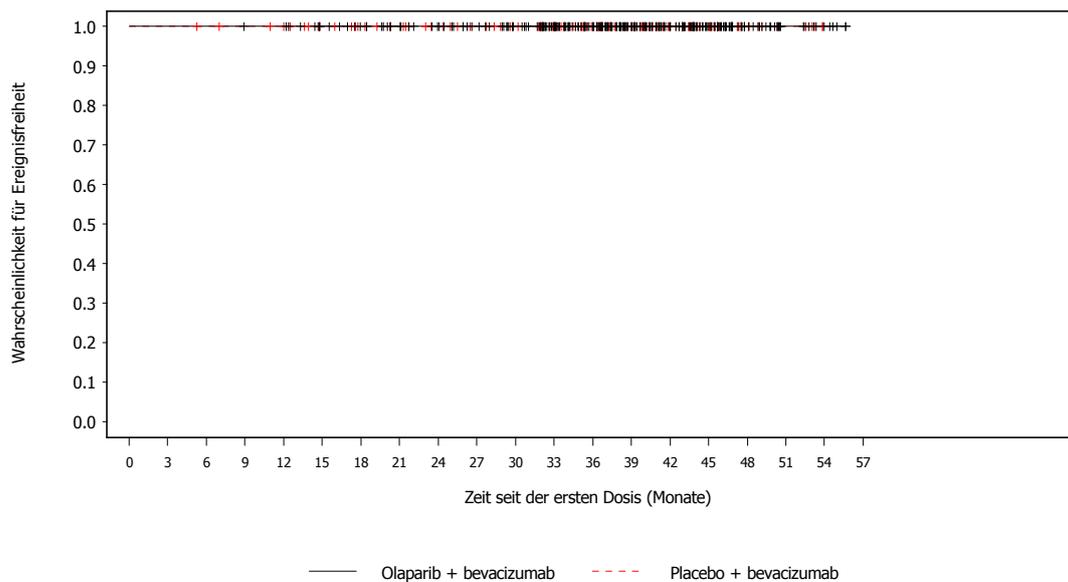
255	255	255	254	254	247	242	235	229	221	211	191	161	122	89	58	25	10	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	130	129	128	126	121	117	114	110	106	101	91	76	53	36	24	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtemainaebf 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.136 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UESI: Kongestive Herzinsuffizienz  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	255	255	254	254	247	242	235	229	221	211	191	161	122	89	58	25	10	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	131	130	129	127	122	118	115	110	106	101	91	76	53	36	24	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

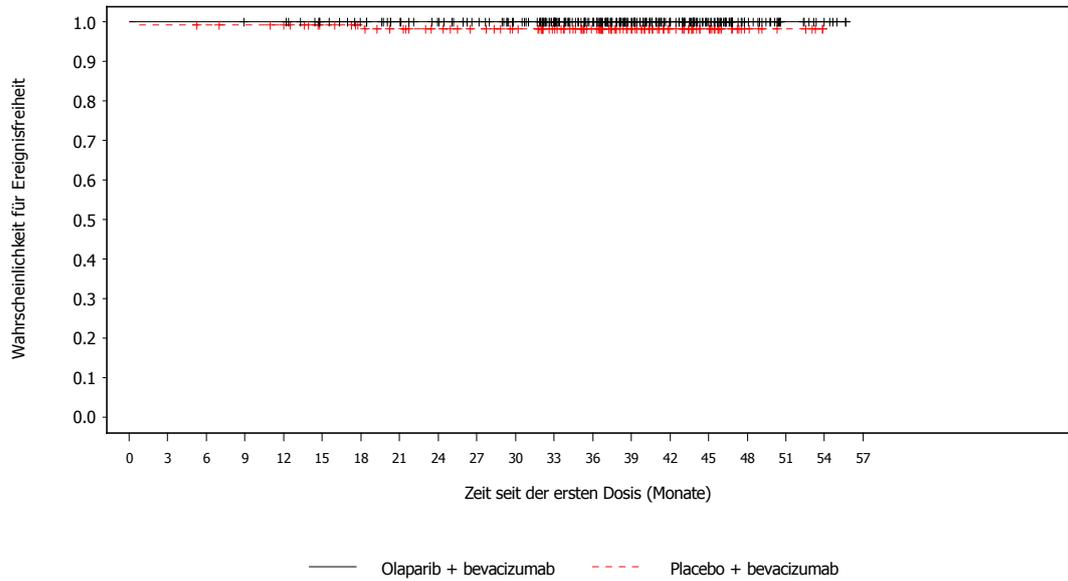
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtemainaebff 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.137 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UESI: Nicht-GI-Fisteln  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

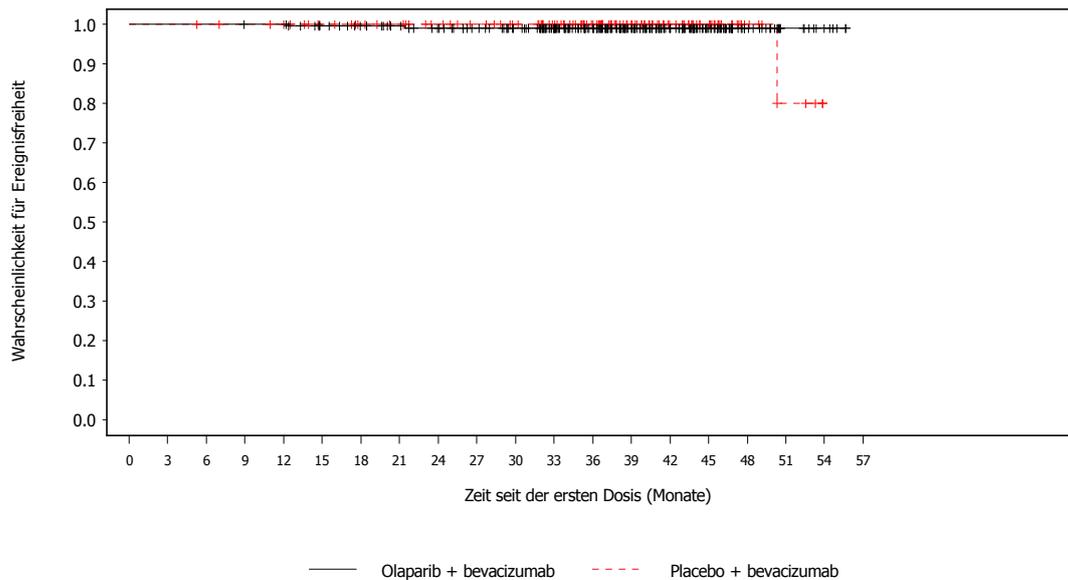
255	255	255	254	254	247	242	235	229	221	211	191	161	122	89	58	25	10	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	130	129	128	126	121	117	113	108	104	99	89	74	52	35	23	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtemainaebfh 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.138 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UESI: MDS/AML  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	255	255	254	254	246	241	234	228	220	210	190	160	121	88	57	24	10	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	131	130	129	127	122	118	115	110	106	101	91	76	53	36	24	8	3	0	0	Placebo + bevacizumab

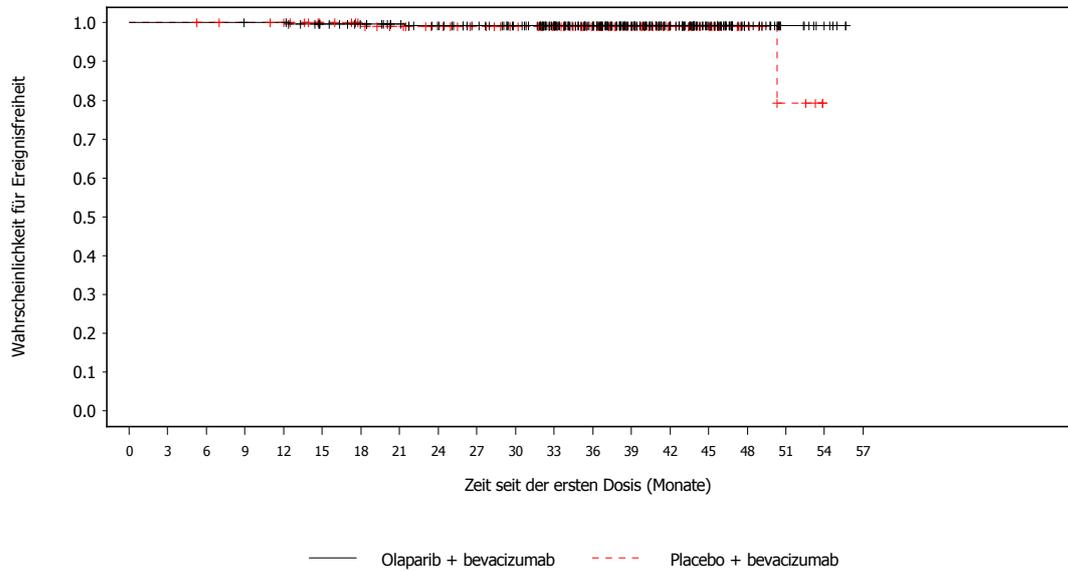
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtemainaebfh 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.139 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UESI: Myelodysplastisches Syndrom und Akute myeloische Leukämie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

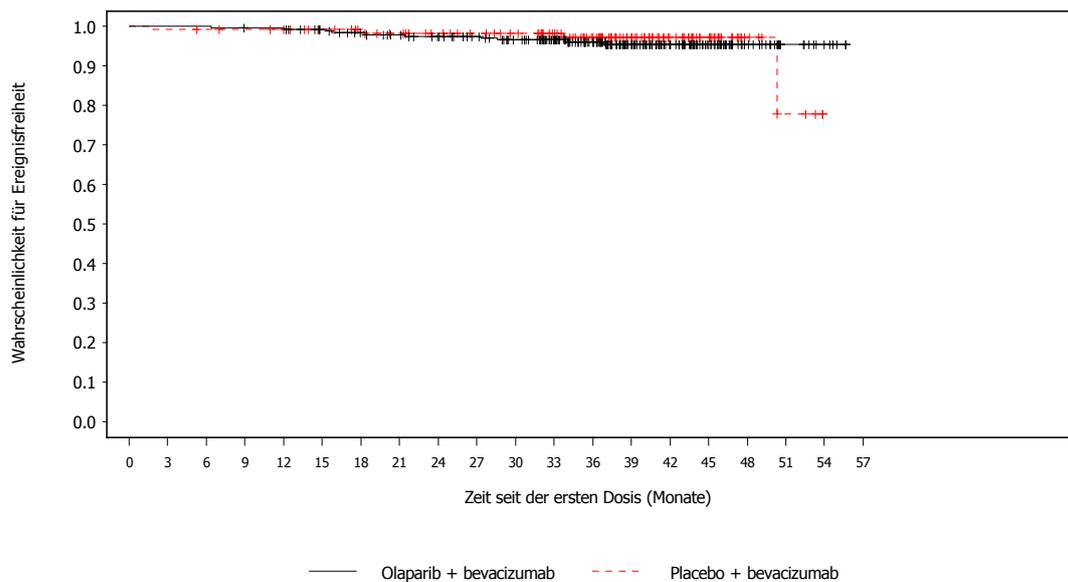
255	255	255	254	254	246	241	234	228	220	210	190	160	121	88	57	24	10	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	131	130	129	127	122	118	114	109	105	101	91	76	53	36	24	8	3	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebfi 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.140 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UESI: Sekundäre Neubildungen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

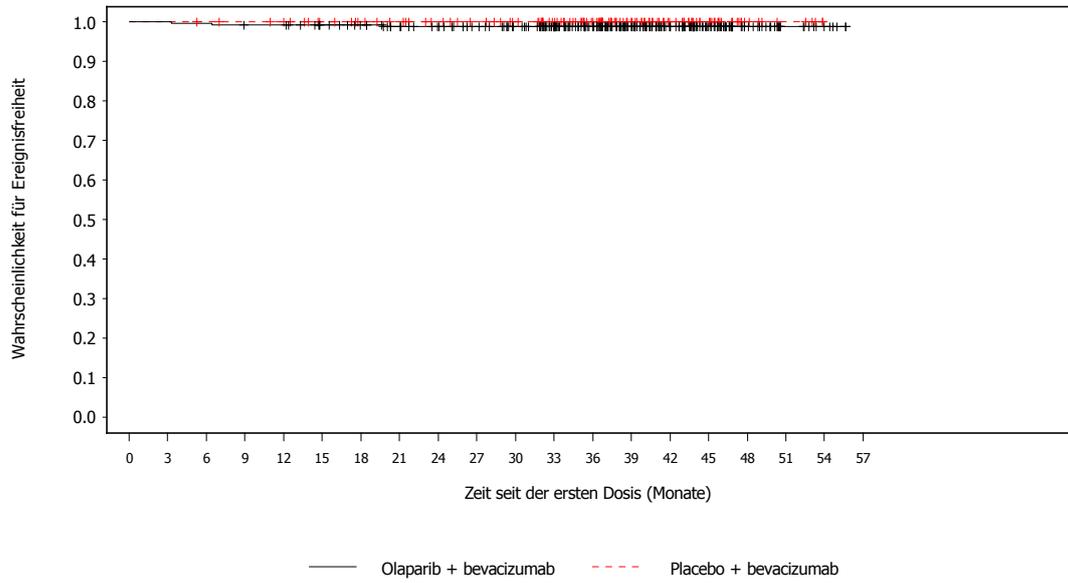
255	255	255	253	253	245	238	232	226	218	207	188	157	118	87	57	24	10	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	130	129	128	126	121	117	113	108	104	100	90	75	52	36	24	8	3	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebfj 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.141 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of UESI: Pneumonitis  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	255	254	252	252	245	240	232	226	218	208	189	160	121	88	57	25	10	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	131	130	129	127	122	118	115	110	106	101	91	76	53	36	24	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

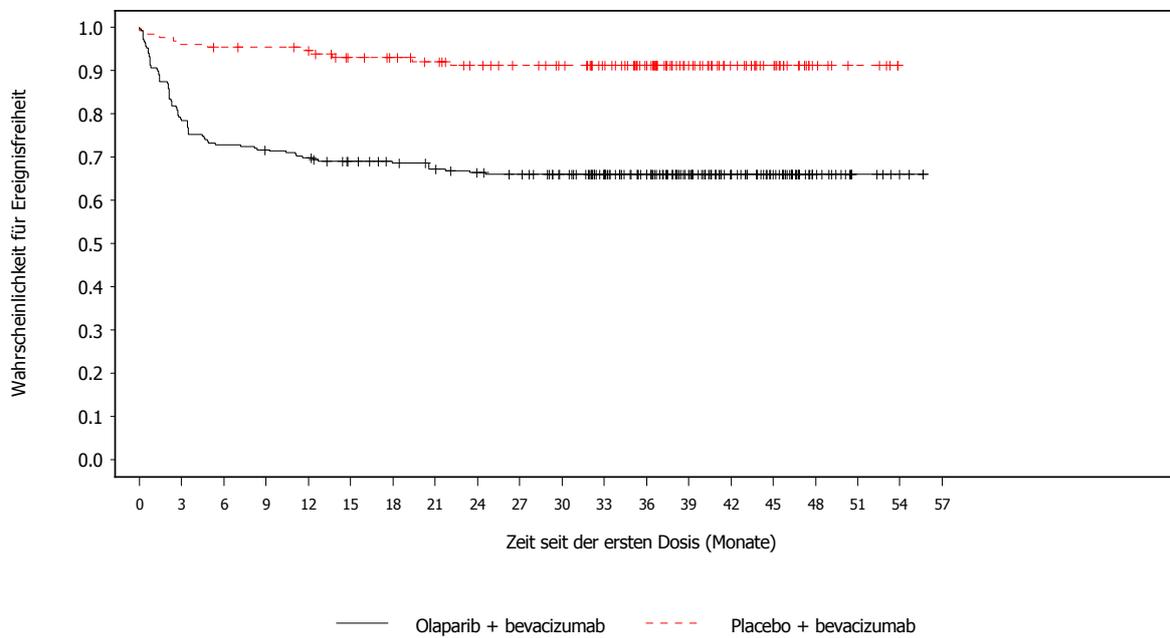
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtemainaebfk 25NOV2020:16:20 kvbv306

**Anhang 4-G9: Kaplan-Meier-Kurven: Nicht schwere UESI nach SOC und PT**

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.176 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Nicht schwere UESI G1-2: Anämie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	200	186	182	177	169	164	159	154	151	142	125	106	81	59	43	17	6	2	0	Olaparib + bevacizumab
131	126	124	123	120	113	110	106	100	96	92	82	69	46	33	23	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

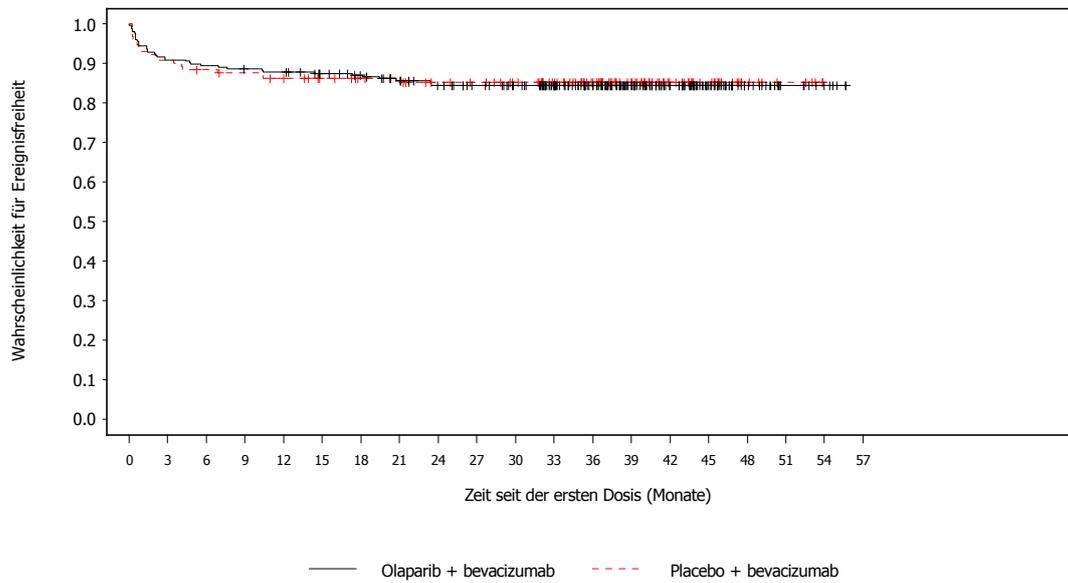
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebgt 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.177 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Nicht schwere UESI G1-2: Neutropenie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

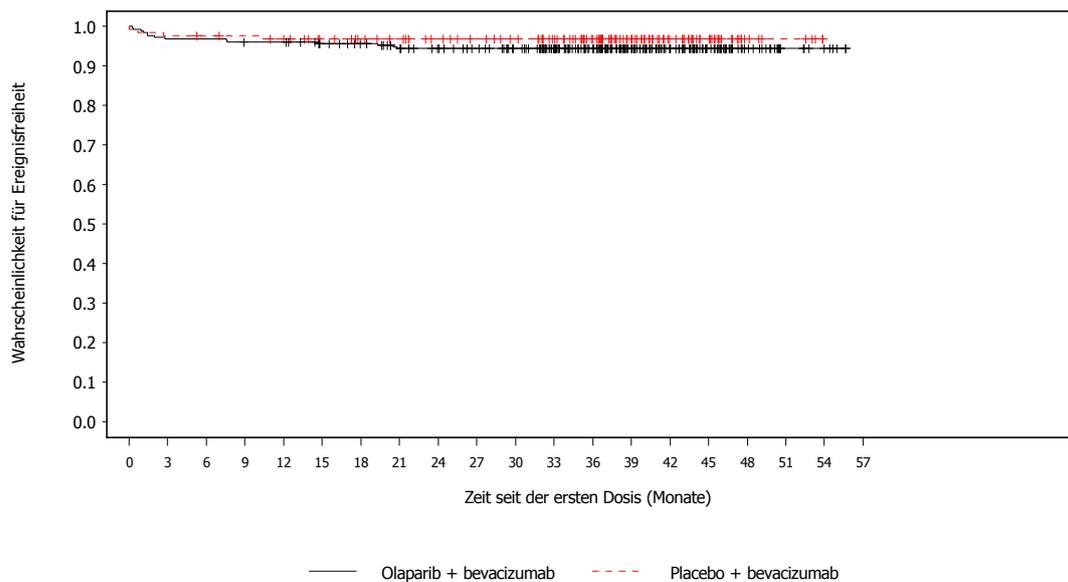
255	232	228	225	223	215	209	200	192	185	177	159	135	103	74	48	21	9	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	119	115	113	109	105	101	98	93	91	86	76	63	45	29	20	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebgu 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.178 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Nicht schwere UESI G1-2: Thrombozytopenie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	247	247	244	244	236	231	221	215	209	199	179	150	112	81	53	22	8	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	128	127	126	123	118	114	111	106	102	98	89	75	52	35	23	7	4	0	0	Placebo + bevacizumab

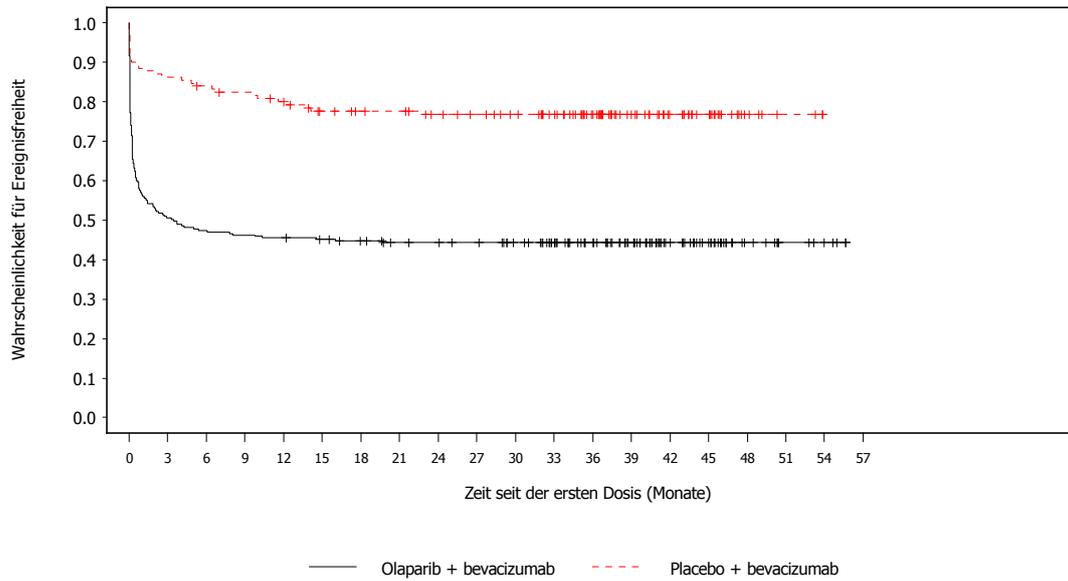
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebgv 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.179 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Nicht schwere UESI G1-2: Übelkeit  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

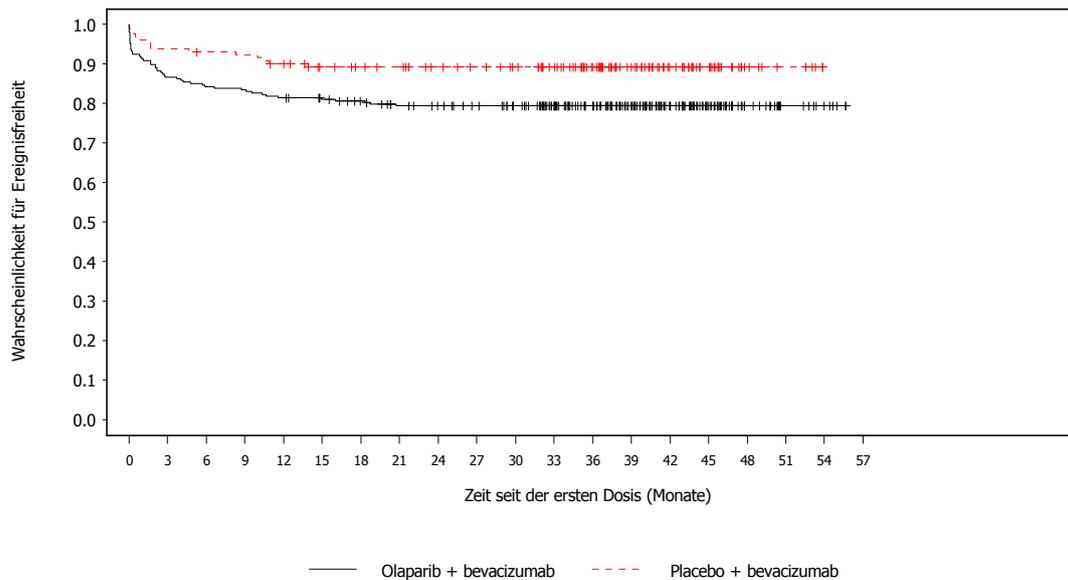
255	129	121	118	116	113	109	104	103	101	95	86	71	57	37	27	12	6	3	0	Olaparib + bevacizumab
131	113	109	106	101	94	91	90	85	82	78	71	57	38	27	19	6	2	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtemainaebgw 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.180 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Nicht schwere UESI G1-2: Erbrechen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	221	215	213	208	202	196	188	184	179	172	154	132	104	74	48	21	9	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	123	121	120	115	109	106	104	99	96	92	84	70	50	35	23	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

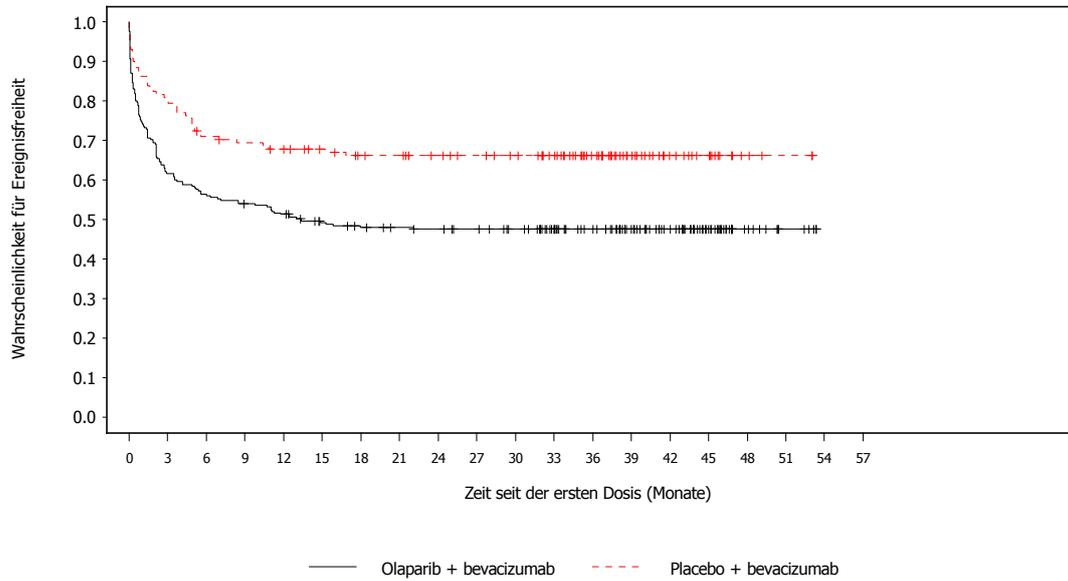
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtemainaebgx 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.181 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Nicht schwere UESI G1-2: Fatigue und Asthenie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

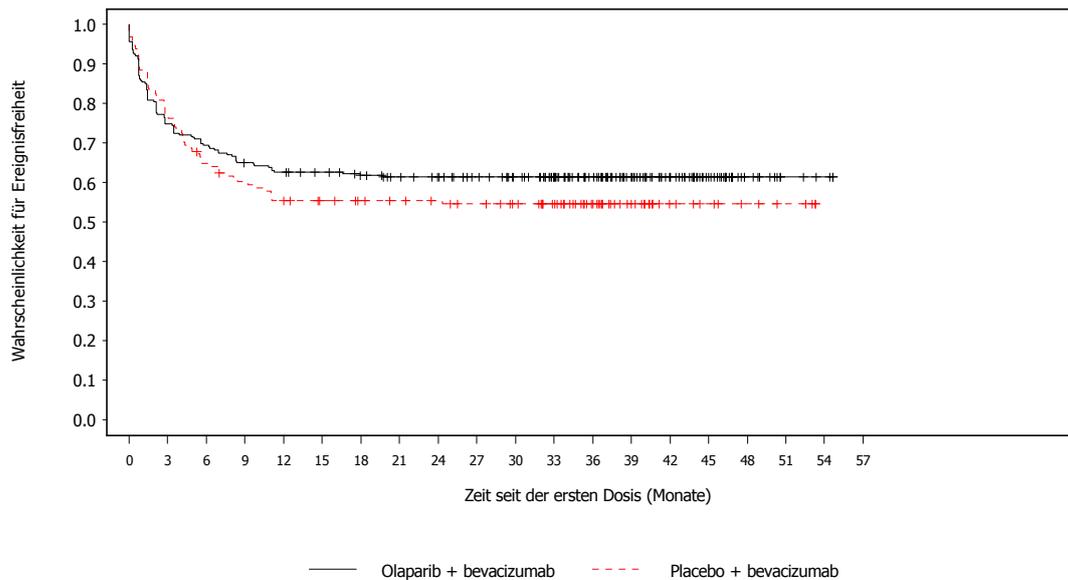
255	157	144	137	130	119	114	111	109	106	101	90	78	62	49	30	11	4	0	0	Olaparib + bevacizumab
131	105	92	89	85	81	76	75	71	68	65	58	44	28	17	12	3	1	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtemainaeby 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.182 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Nicht schwere UESI G1-2: Hypertonie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	191	177	165	159	155	149	143	139	131	123	111	91	70	53	34	12	4	2	0	Olaparib + bevacizumab
131	101	84	77	70	67	64	62	60	57	53	46	33	21	11	8	5	3	0	0	Placebo + bevacizumab

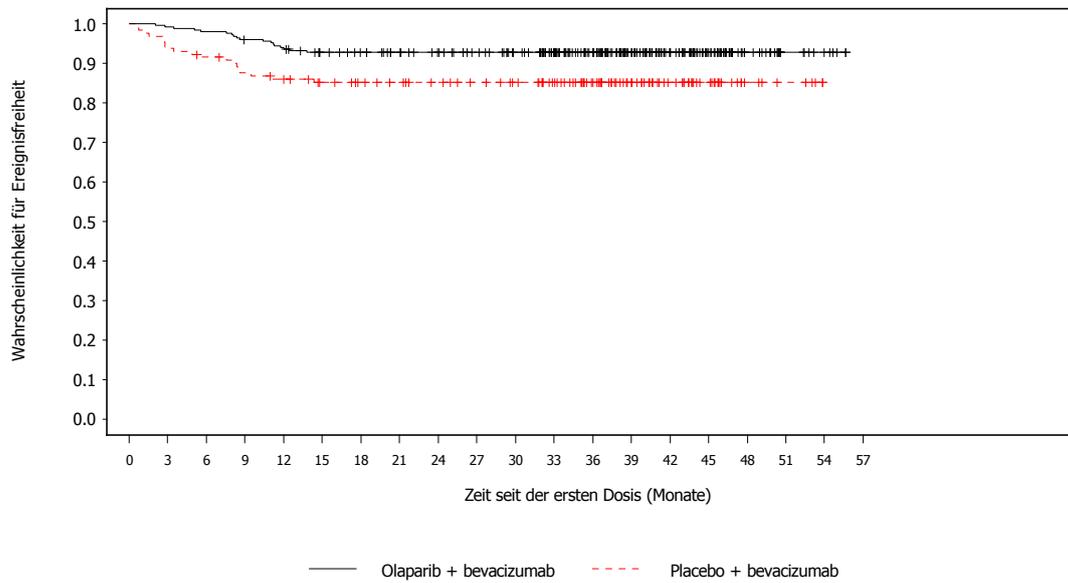
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtemainaeby 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.183 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Nicht schwere UESI G1-2: Proteinurie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

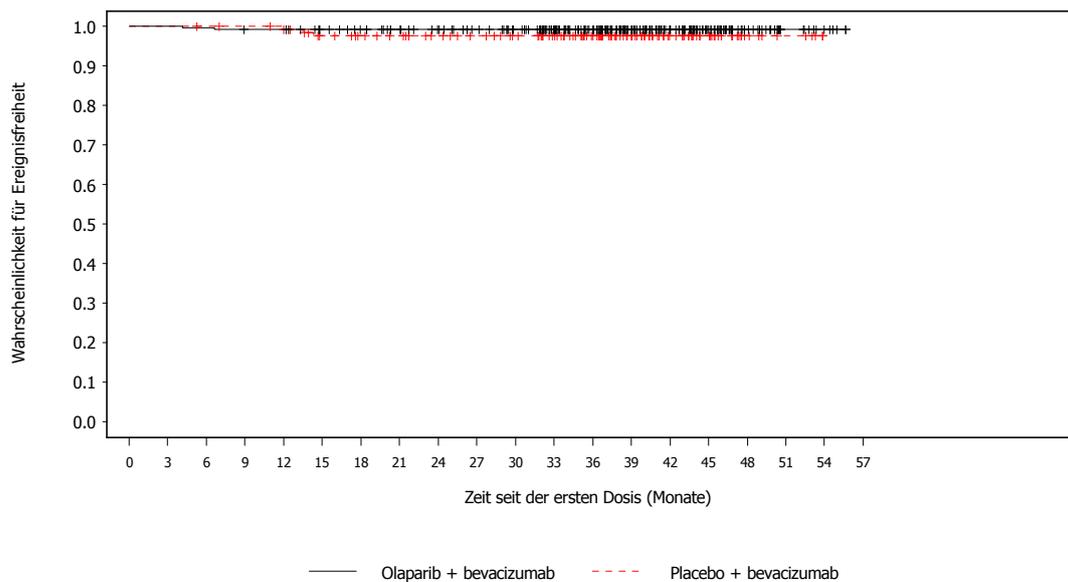
255	253	250	244	238	229	224	217	211	203	193	176	149	112	83	55	22	9	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	123	119	113	109	104	100	97	93	89	85	76	62	44	31	20	7	4	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebha 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.184 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Nicht schwere UESI G1-2: Komplikationen der Wundheilung  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	255	254	252	252	245	240	233	227	219	210	190	161	122	89	58	25	10	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	131	130	129	126	119	115	112	107	103	98	89	74	51	34	22	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

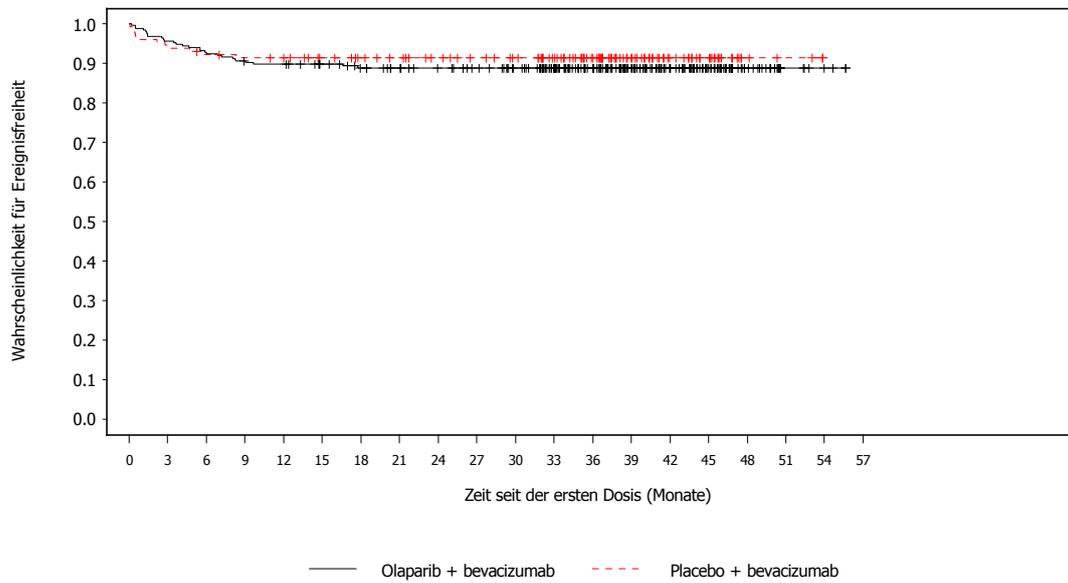
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebhb 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.185 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Nicht schwere UESI G1-2: Blutungen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

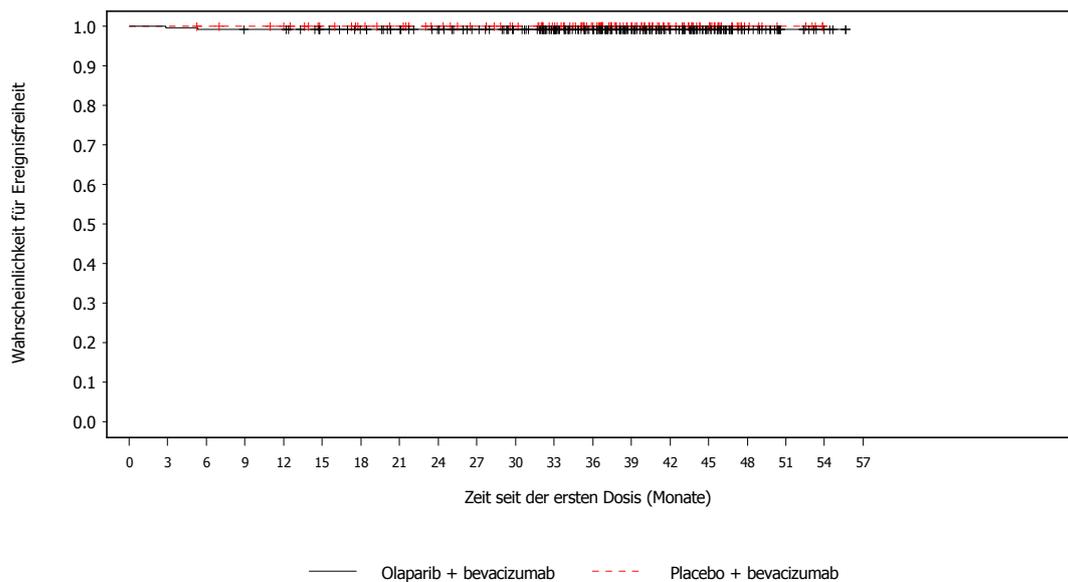
255	244	237	230	228	221	214	208	203	197	188	169	141	108	78	52	21	6	2	0	Olaparib + bevacizumab
131	124	120	118	116	111	107	104	99	95	91	81	66	44	28	19	4	2	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebhc 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.186 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Nicht schwere UESI G1-2: Arterielle Thromboembolie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	254	253	252	252	245	240	233	227	219	209	190	160	121	88	57	24	9	3	0	Olaparib + bevacizumab
131	131	130	129	127	122	118	115	110	106	101	91	76	53	36	24	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

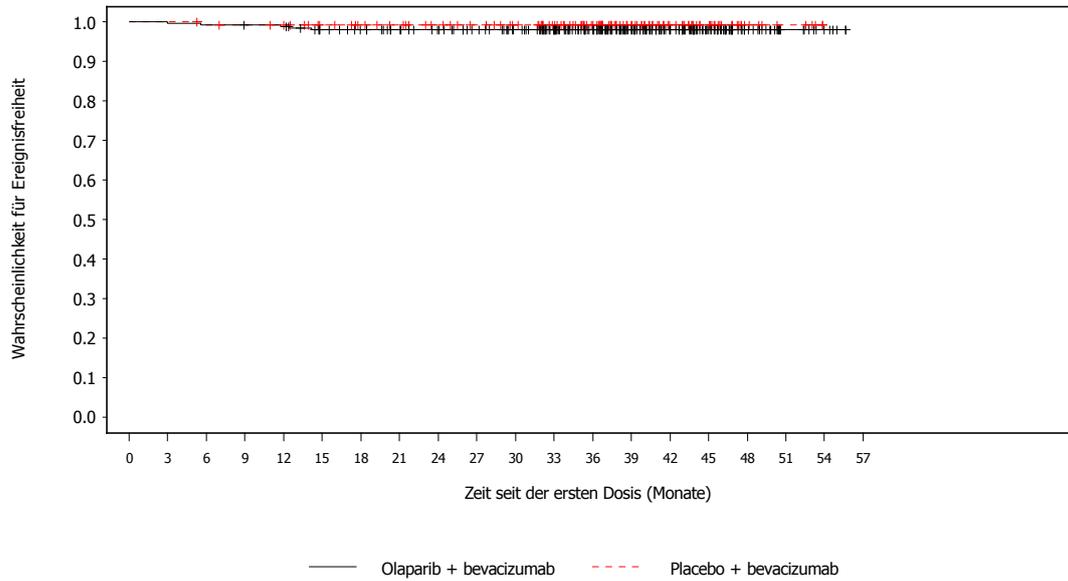
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebhd 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.187 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Nicht schwere UESI G1-2: Venöse Thromboembolie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

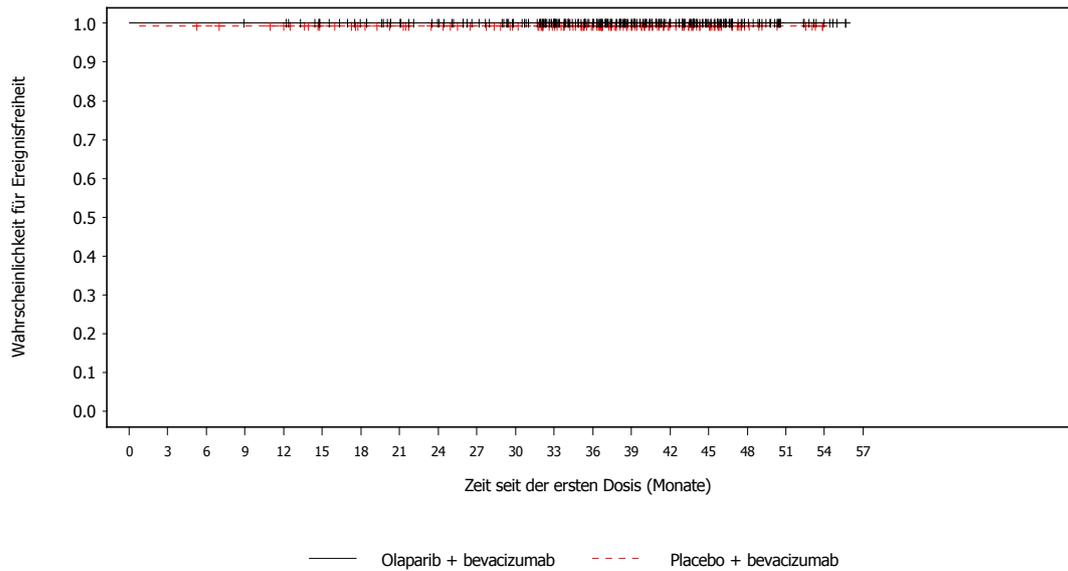
255	254	253	252	251	242	237	230	224	216	206	188	159	120	88	57	25	10	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	131	129	128	126	121	117	114	109	105	100	90	75	52	35	23	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebhe 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.188 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Nicht schwere UESI G1-2: Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	255	255	254	254	247	242	235	229	221	211	191	161	122	89	58	25	10	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	130	129	128	126	121	117	114	110	106	101	91	76	53	36	24	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

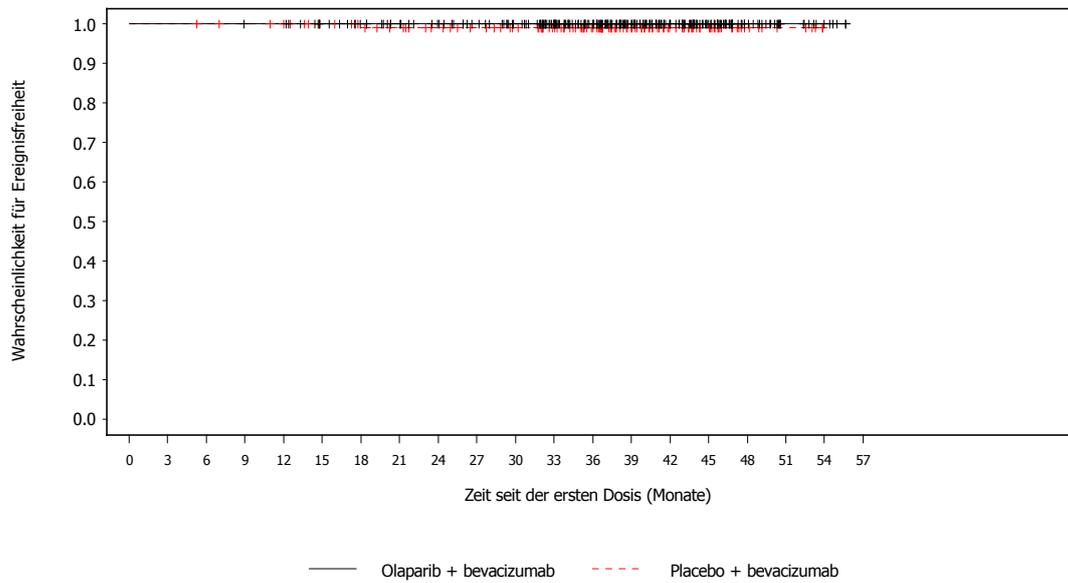
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebhf 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.189 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Nicht schwere UESI G1-2: Nicht-GI-Fisteln  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

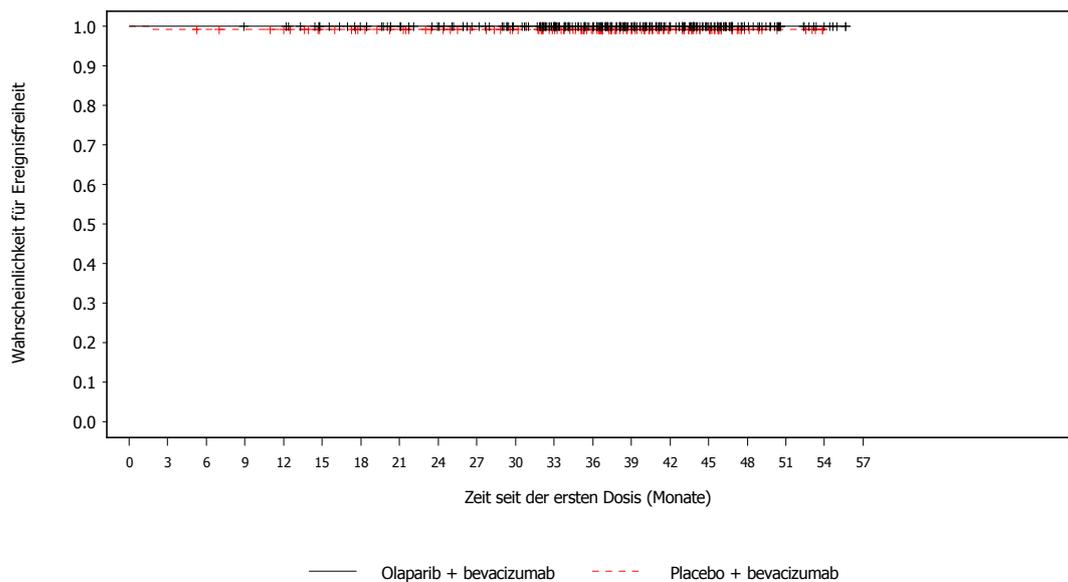
255	255	255	254	254	247	242	235	229	221	211	191	161	122	89	58	25	10	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	131	130	129	127	122	118	114	109	105	100	90	75	52	35	23	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebhg 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.190 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Nicht schwere UESI G1-2: Sekundäre Neubildungen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

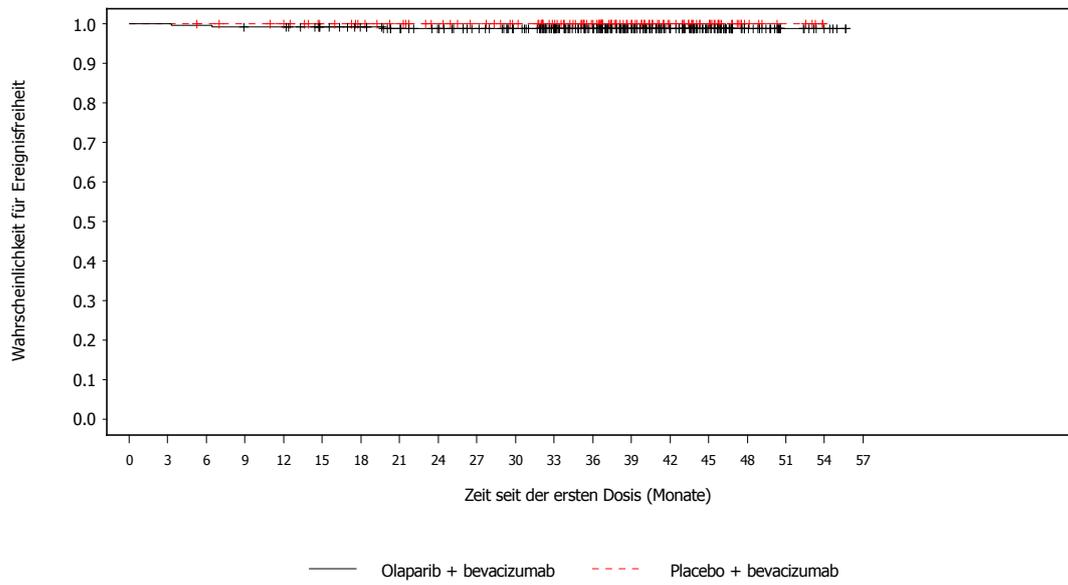
255	255	255	254	254	247	242	235	229	221	211	191	161	122	89	58	25	10	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	130	129	128	126	121	117	114	109	105	100	90	75	52	36	24	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebhh 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.191 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Nicht schwere UESI G1-2: Pneumonitis  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	255	254	252	252	245	240	232	226	218	208	189	160	121	88	57	25	10	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	131	130	129	127	122	118	115	110	106	101	91	76	53	36	24	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

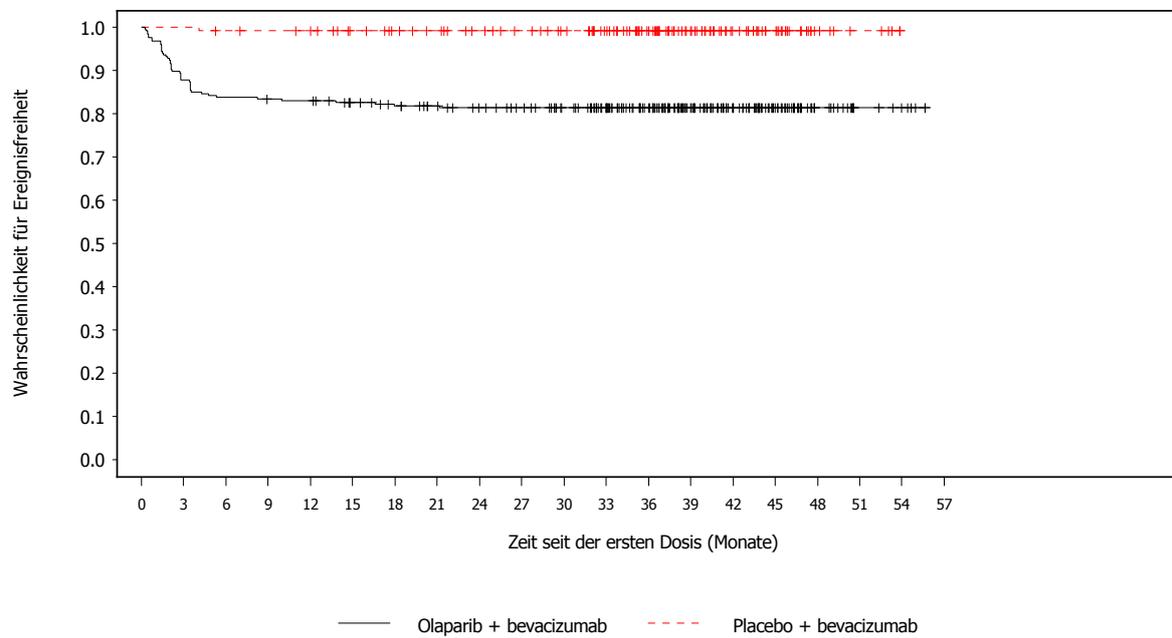
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtemainaeabi 25NOV2020:16:20 kvbv306

**Anhang 4-G10: Kaplan-Meier-Kurven: Schwere UESI nach SOC und PT**

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.158 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwere UESI G>=3: Anämie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	224	214	212	211	203	197	191	185	180	170	155	130	97	71	45	18	7	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	131	129	128	126	121	117	114	109	105	100	90	75	53	36	24	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

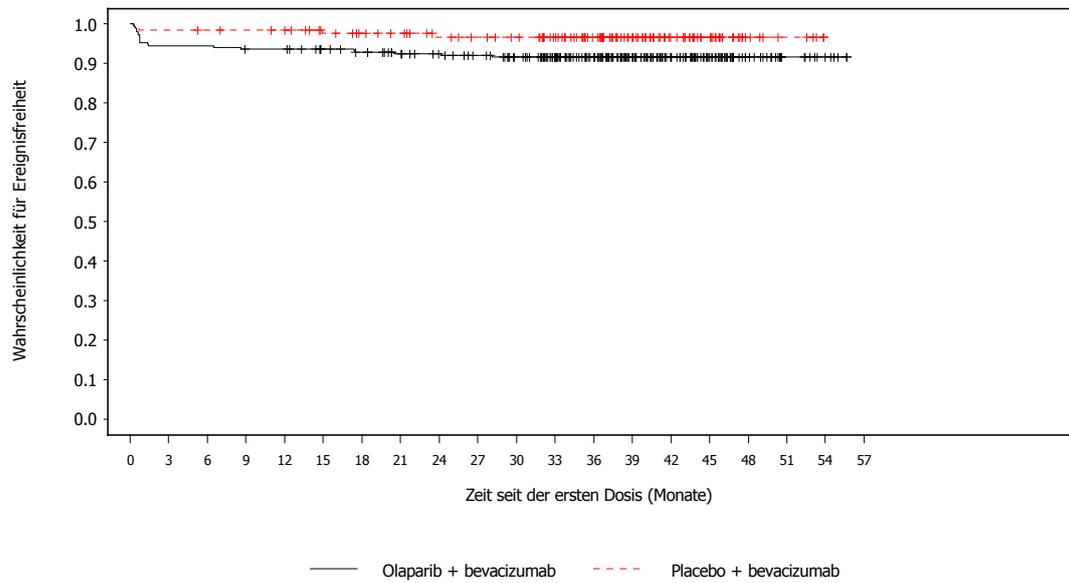
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtttemainaegeb 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.159 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwere UESI G>=3: Neutropenie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

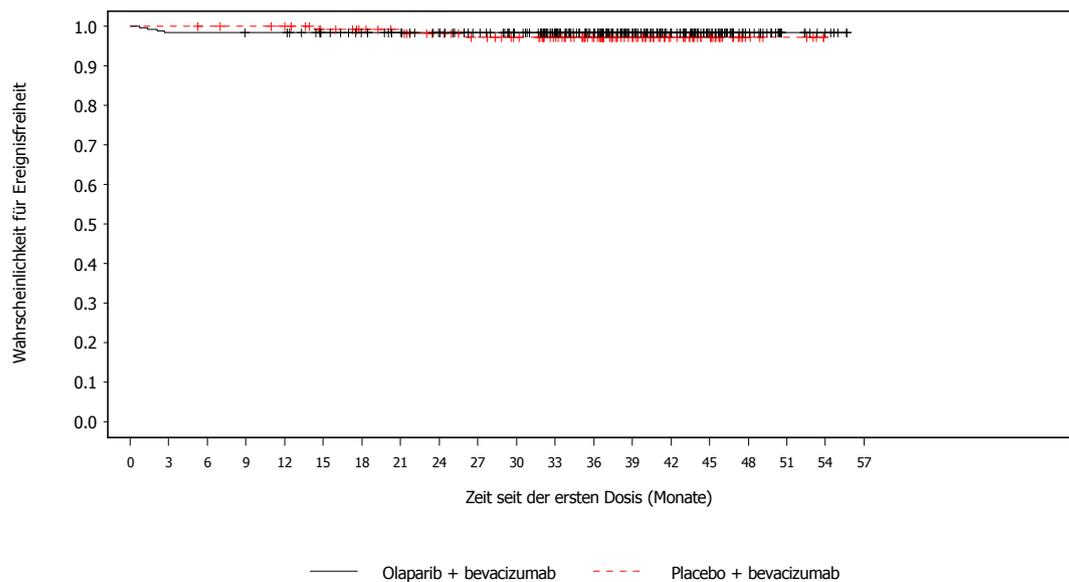
255	241	241	238	238	231	226	218	212	205	195	176	150	113	82	55	23	10	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	129	128	127	125	119	115	112	106	103	100	90	75	53	36	24	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtemainaebgc 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.160 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwere UESI G>=3: Thrombozytopenie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	251	251	250	250	243	238	232	226	218	208	188	160	121	88	57	24	9	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	131	130	129	127	121	117	114	108	103	98	88	74	52	35	23	7	4	0	0	Placebo + bevacizumab

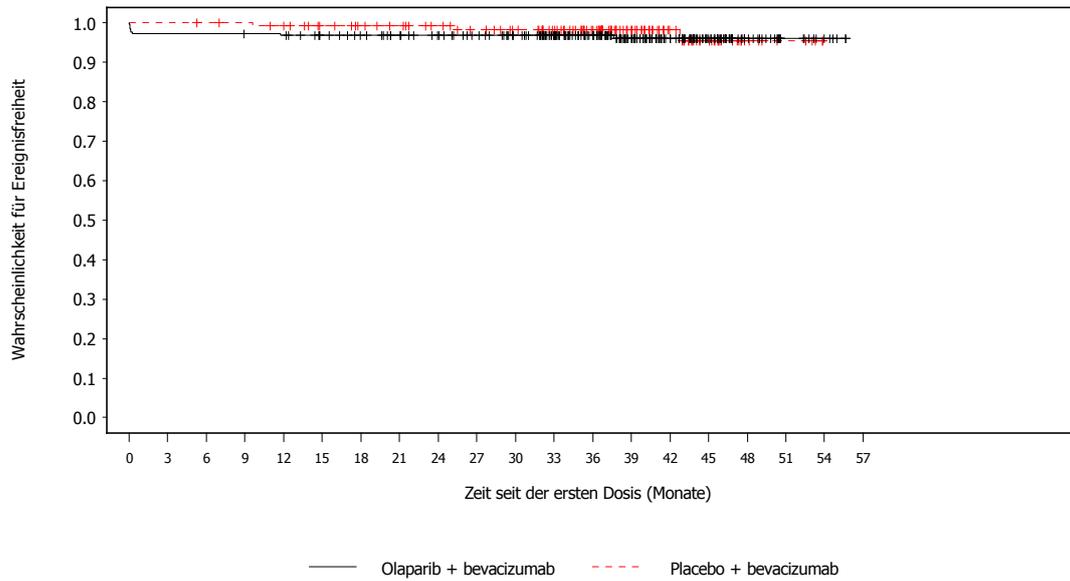
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtemainaebgd 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.161 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwere UESI G>=3: Übelkeit  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

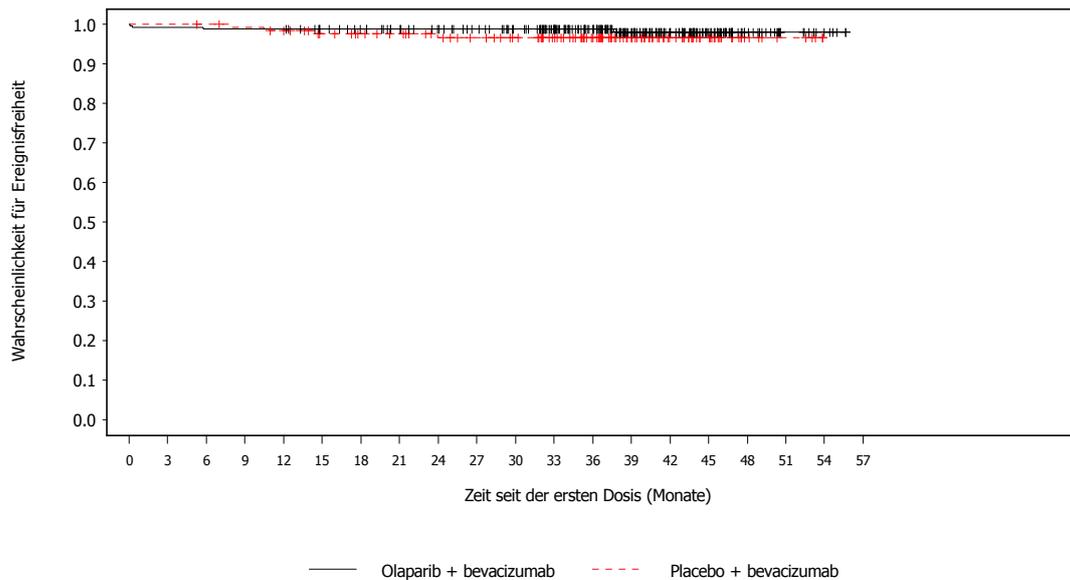
255	248	248	247	246	239	234	228	222	215	205	185	156	119	87	57	24	10	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	131	130	129	126	121	117	114	109	104	99	90	75	52	35	22	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtttemainae bge 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.162 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwere UESI G>=3: Erbrechen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	253	252	252	252	245	240	233	227	219	209	190	160	120	87	57	24	10	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	131	130	128	125	119	115	112	106	102	97	87	73	51	34	22	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

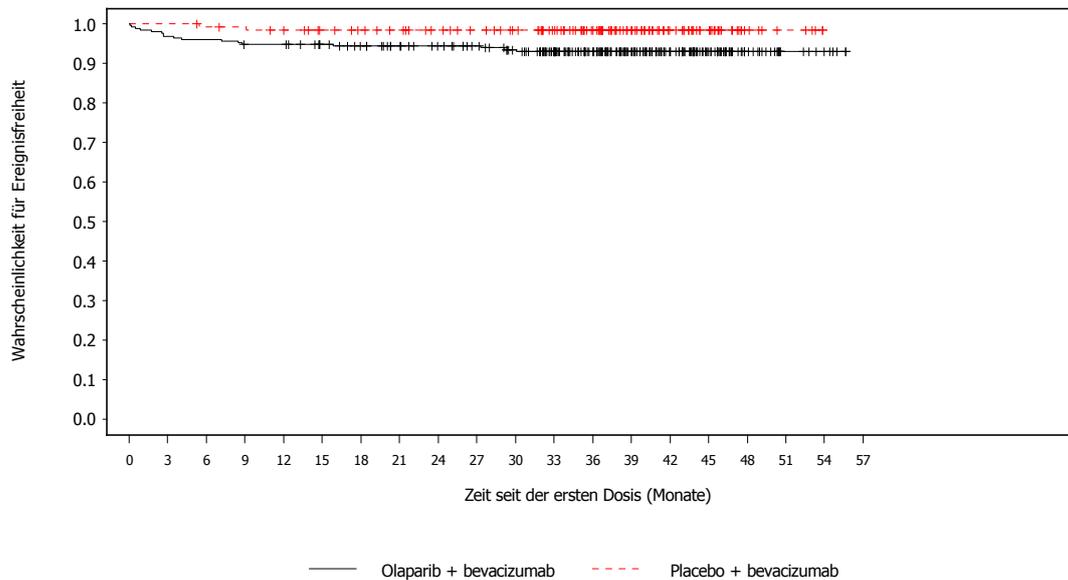
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtttemainae bgf 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.163 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwere UESI G>=3: Fatigue und Asthenie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

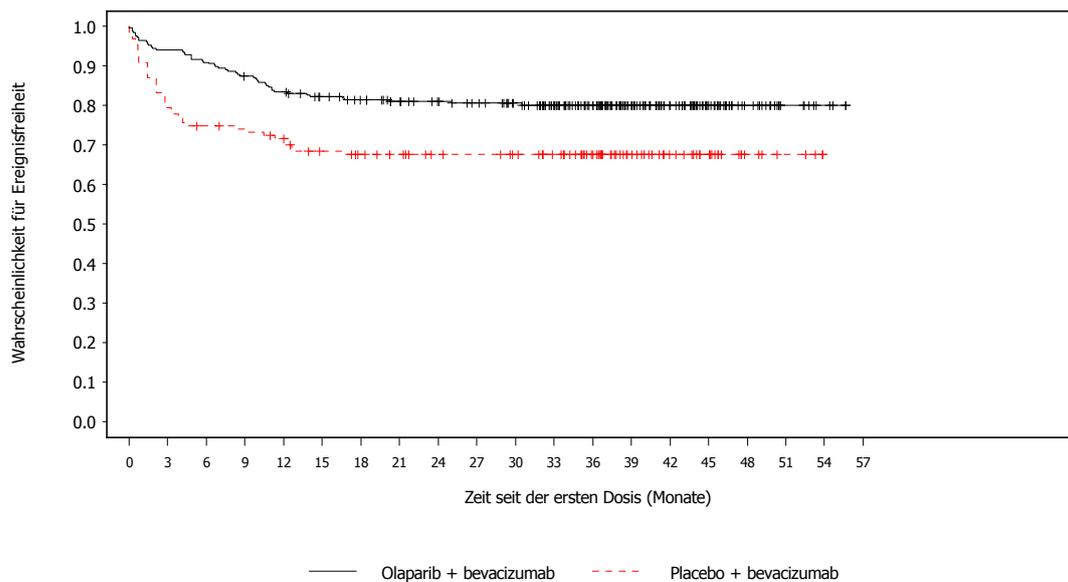
255	247	245	241	241	234	228	221	215	208	198	178	149	112	81	51	22	8	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	131	129	128	125	121	118	115	110	106	101	91	76	53	36	24	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebgg 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.164 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwere UESI G>=3: Hypertonie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	240	232	222	212	203	196	188	182	177	168	152	129	94	70	43	20	8	3	0	Olaparib + bevacizumab
131	104	97	95	90	83	79	76	71	70	67	61	50	34	24	17	6	3	0	0	Placebo + bevacizumab

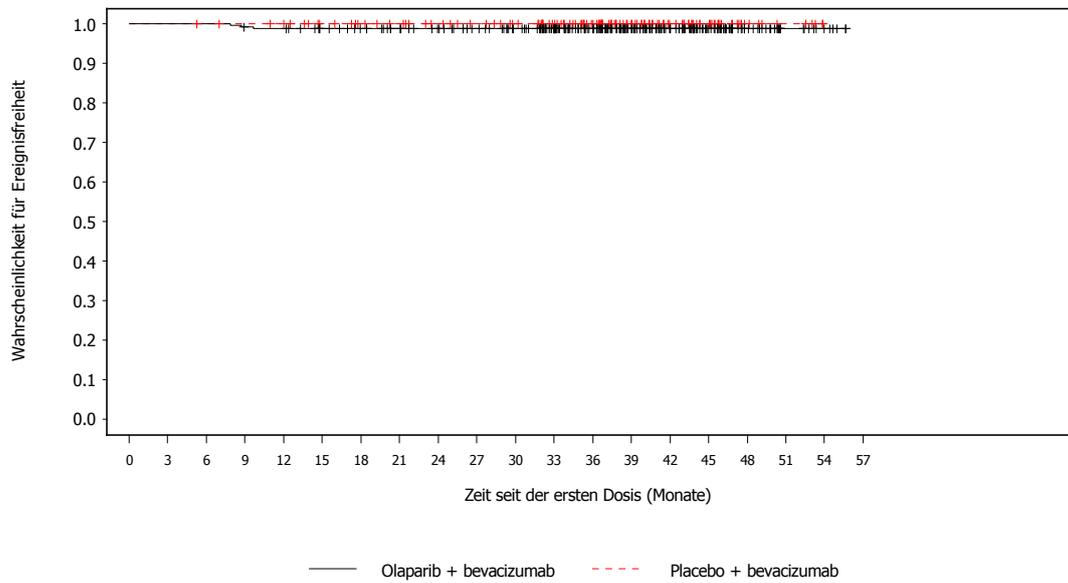
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebgh 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.165 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwere UESI G>=3: Proteinurie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

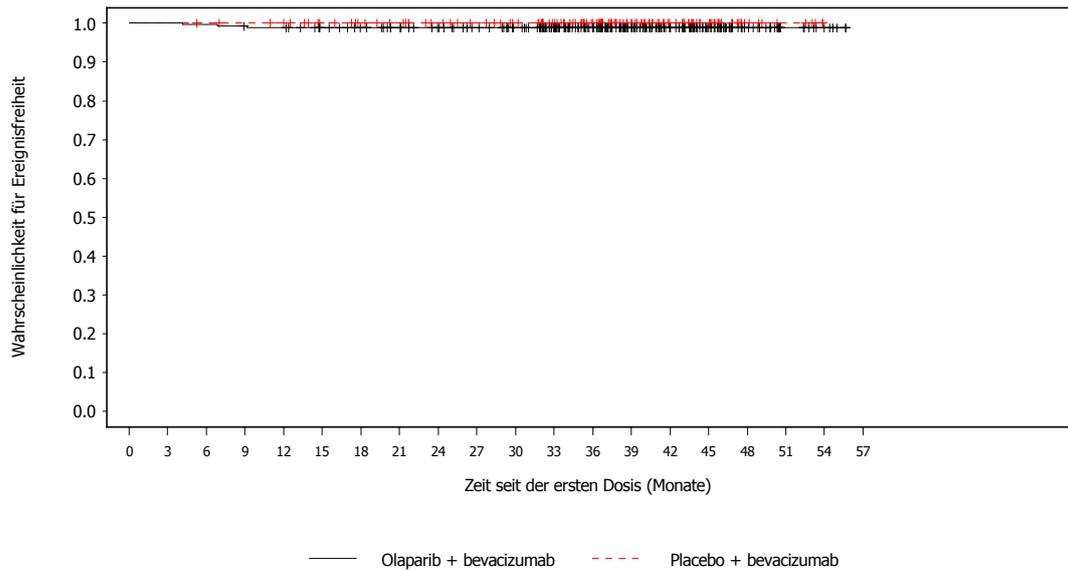
255	255	255	252	251	244	239	232	226	218	208	188	159	120	87	57	25	10	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	131	130	129	127	122	118	115	110	106	101	91	76	53	36	24	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebgi 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.166 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwere UESI G>=3: Magen-Darm(GI)-Perforationen und Fisteln  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	255	254	252	251	244	239	232	226	218	209	189	159	121	88	57	24	10	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	131	130	129	127	122	118	115	110	106	101	91	76	53	36	24	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

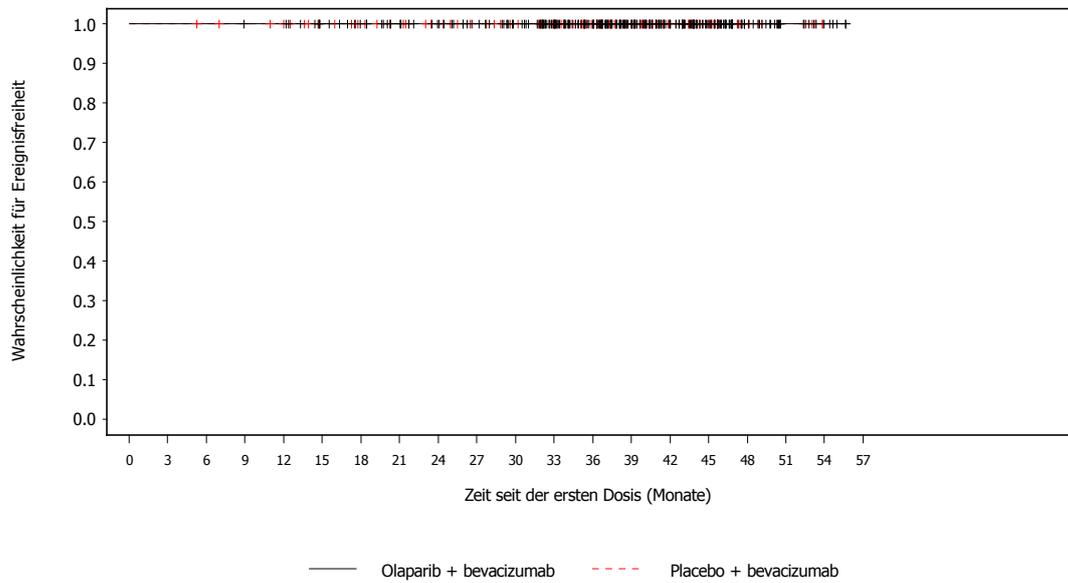
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebgj 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.167 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwere UESI G>=3: Komplikationen der Wundheilung  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

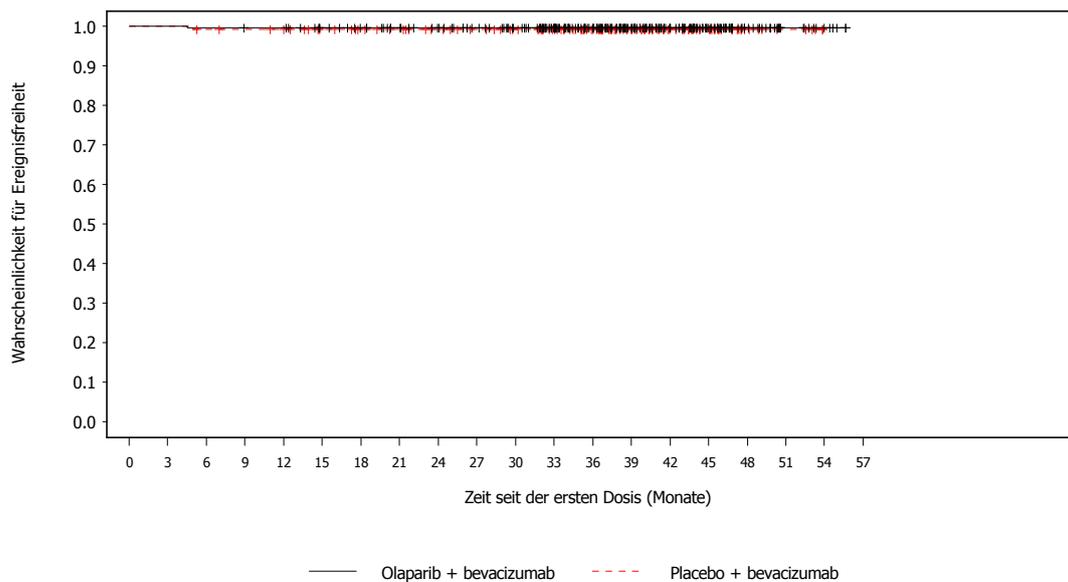
255	255	255	254	254	247	242	235	229	221	211	191	161	122	89	58	25	10	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	131	130	129	127	122	118	115	110	106	101	91	76	53	36	24	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebgk 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.168 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwere UESI G>=3: Blutungen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	255	254	253	253	246	241	234	228	220	210	190	160	122	89	58	25	10	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	131	129	128	126	121	117	114	109	105	100	90	75	53	36	24	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

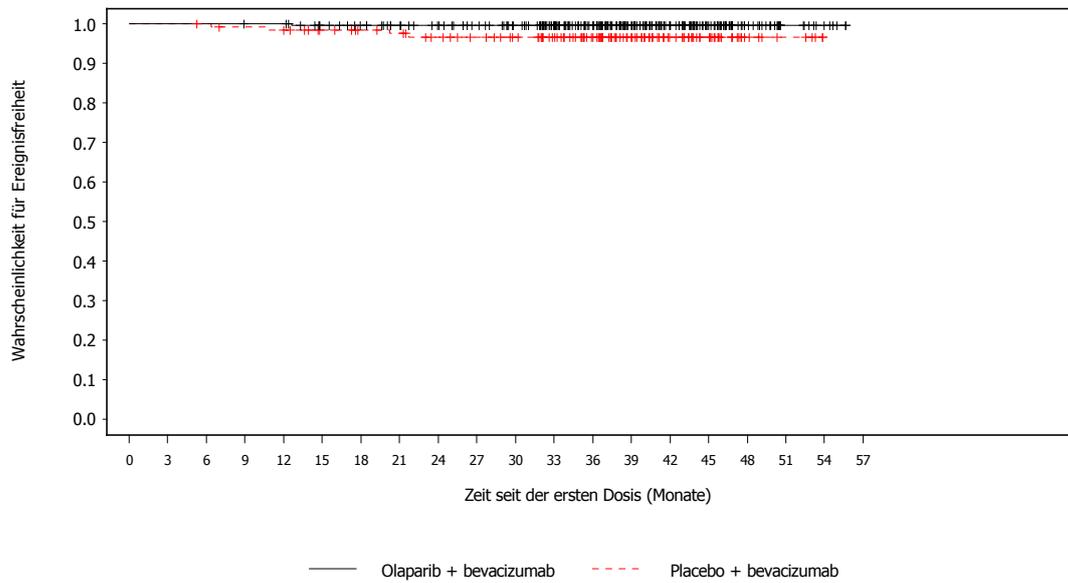
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebgl 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.169 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwere UESI G>=3: Arterielle Thromboembolie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

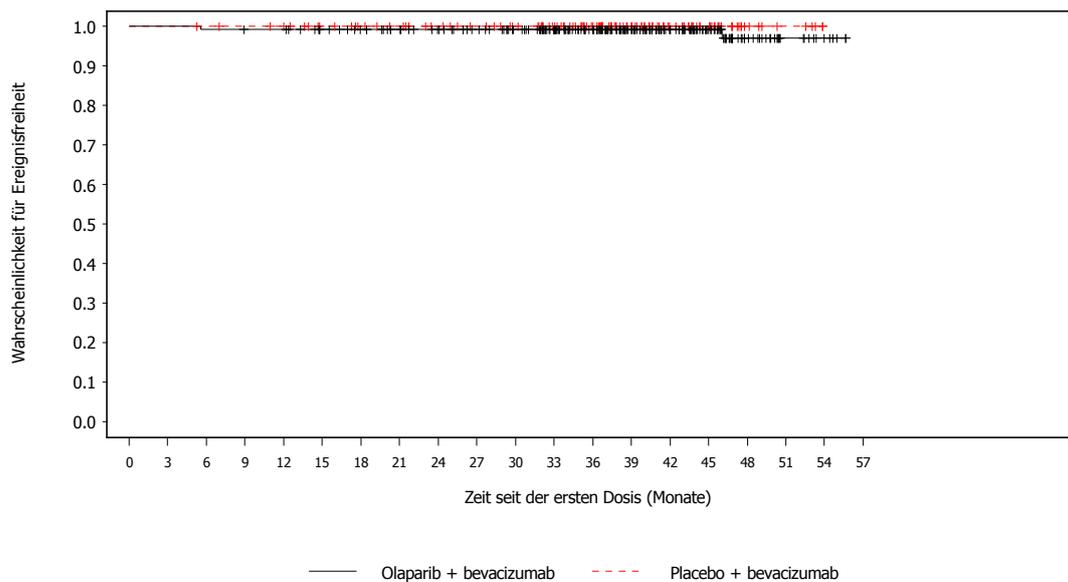
255	255	255	254	254	246	241	234	228	220	210	190	160	121	88	57	25	10	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	131	130	128	126	121	117	115	110	106	101	91	76	53	36	24	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebgm 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.170 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwere UESI G>=3: Venöse Thromboembolie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	255	253	252	252	245	240	233	227	219	209	190	161	122	89	58	24	10	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	131	130	129	127	122	118	115	110	106	101	91	76	53	36	24	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

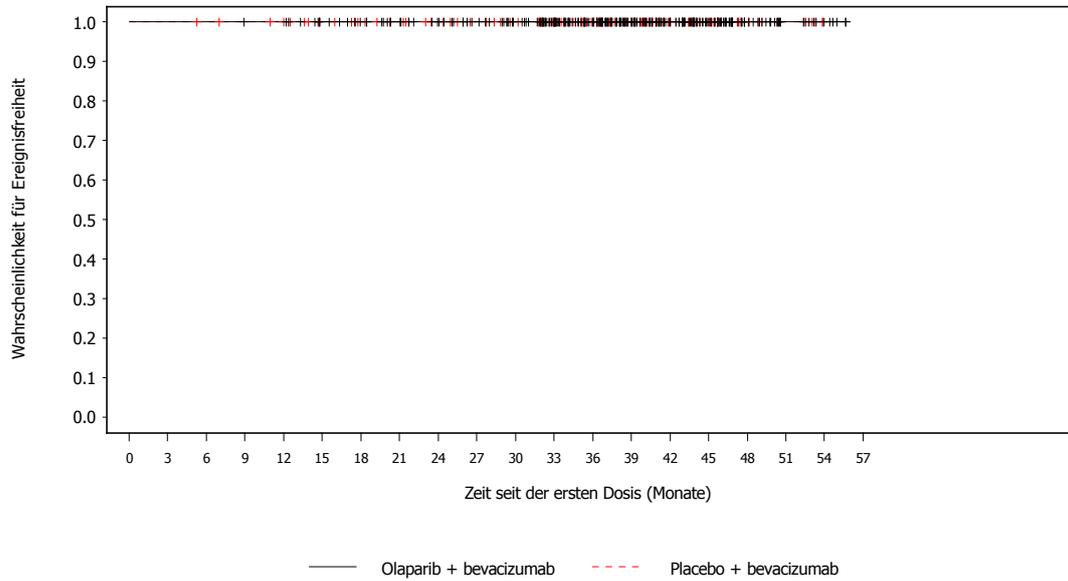
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebgn 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.171 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwere UESI G>=3: Kongestive Herzinsuffizienz  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

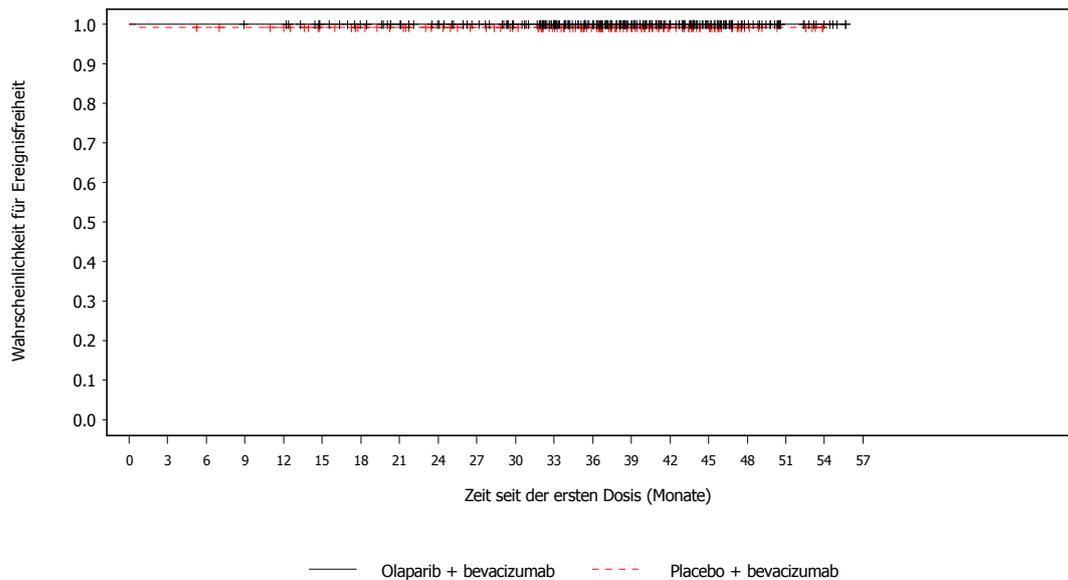
255	255	255	254	254	247	242	235	229	221	211	191	161	122	89	58	25	10	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	131	130	129	127	122	118	115	110	106	101	91	76	53	36	24	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebgo 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.172 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwere UESI G>=3: Nicht-GI-Fisteln  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	255	255	254	254	247	242	235	229	221	211	191	161	122	89	58	25	10	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	130	129	128	126	121	117	114	109	105	100	90	75	53	36	24	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

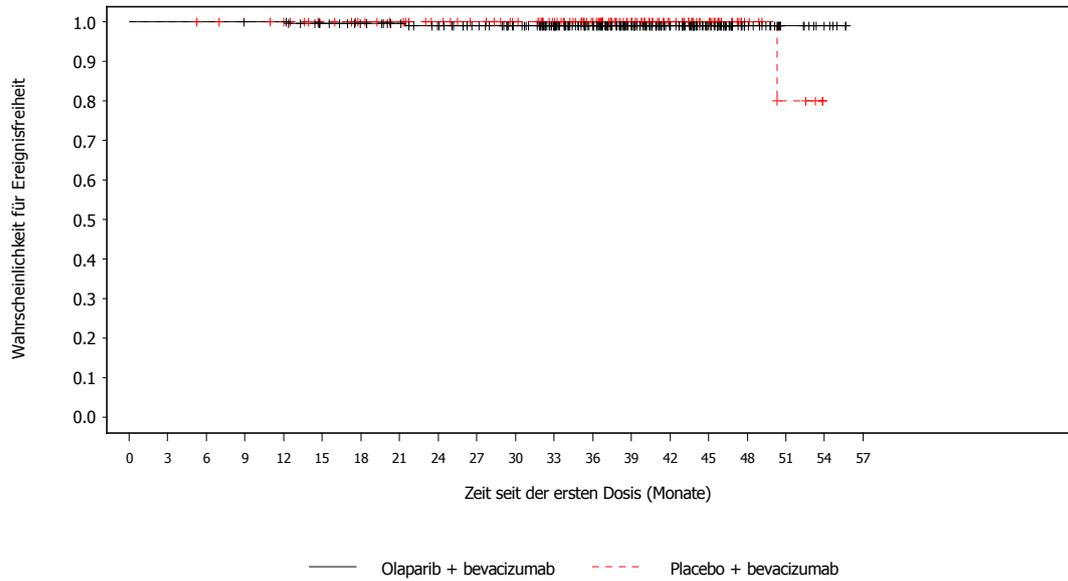
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebgp 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.173 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwere UESI G>=3: MDS/AML  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

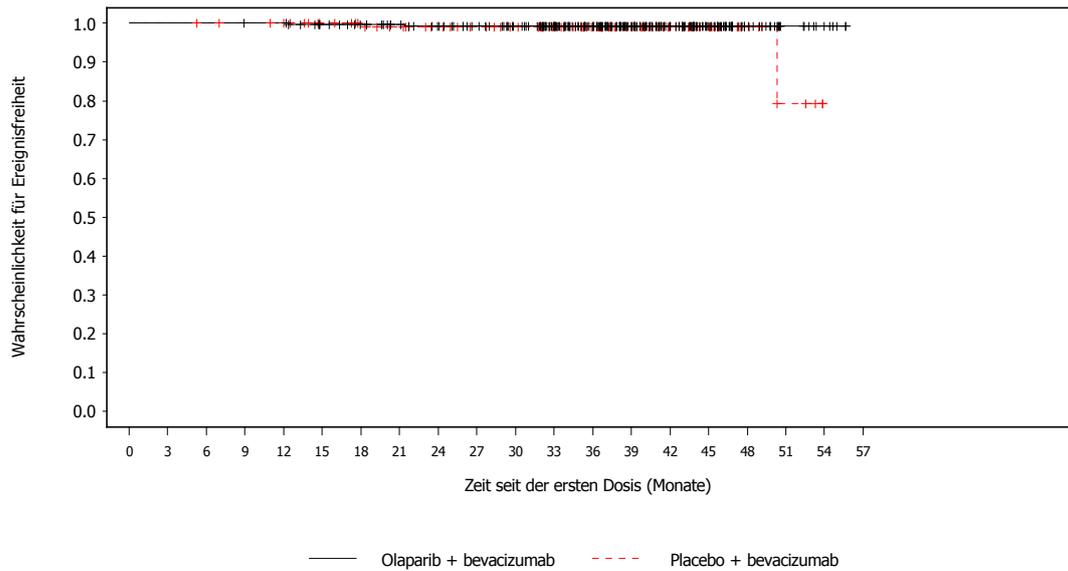
255	255	255	254	254	246	241	234	228	220	210	190	160	121	88	57	24	10	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	131	130	129	127	122	118	115	110	106	101	91	76	53	36	24	8	3	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebgq 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.174 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwere UESI G>=3: Myelodysplastisches Syndrom und Akute myeloische Leukämie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	255	255	254	254	246	241	234	228	220	210	190	160	121	88	57	24	10	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	131	130	129	127	122	118	114	109	105	101	91	76	53	36	24	8	3	0	0	Placebo + bevacizumab

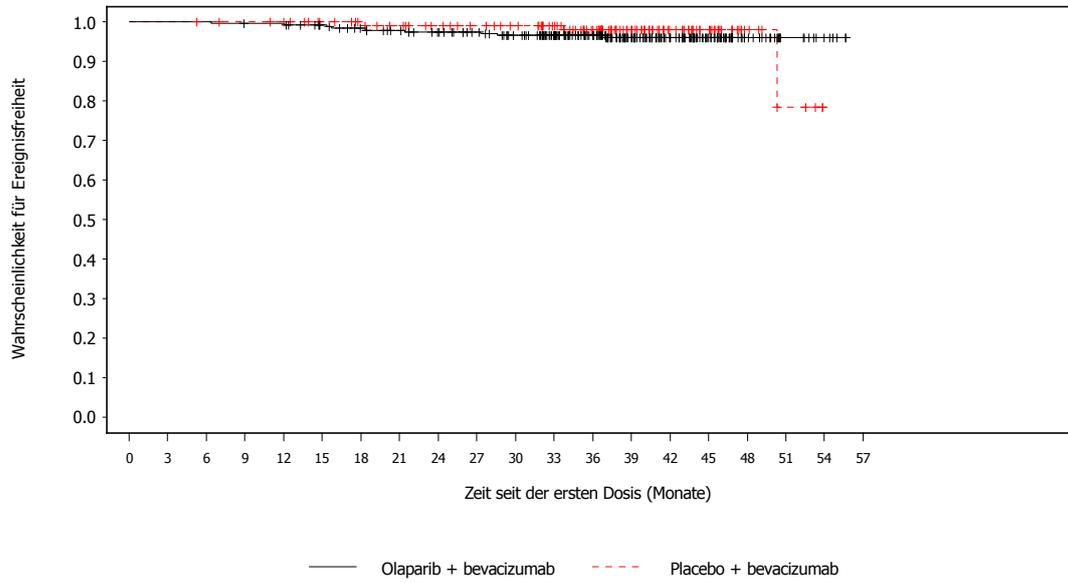
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebgr 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.175 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwere UESI G>=3: Sekundäre Neubildungen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	255	255	253	253	245	238	232	226	218	207	188	158	119	88	57	24	10	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	131	130	129	127	122	118	114	109	105	101	91	76	53	36	24	8	3	0	0	Placebo + bevacizumab

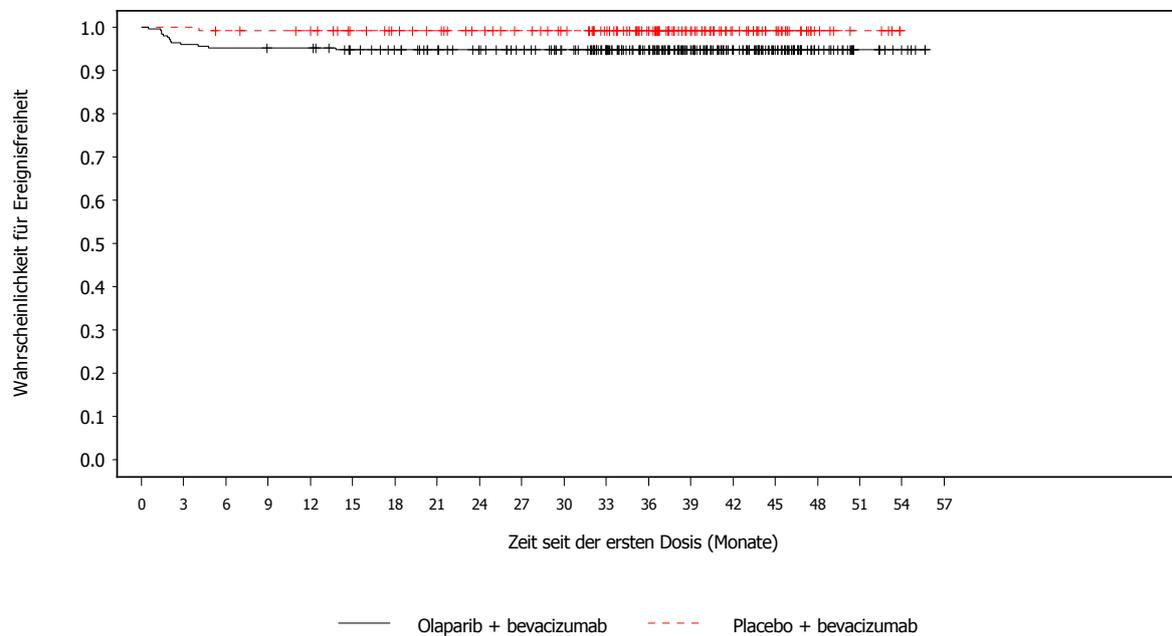
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtemainaebs 25NOV2020:16:20 kvbv306

**Anhang 4-G11: Kaplan-Meier-Kurven: Schwerwiegende UESI nach SOC und PT**

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.142 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwerwiegende UE: Anämie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	245	243	242	242	234	229	222	216	209	199	181	152	116	84	55	24	9	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	131	129	128	126	121	117	114	109	105	100	90	75	53	36	24	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

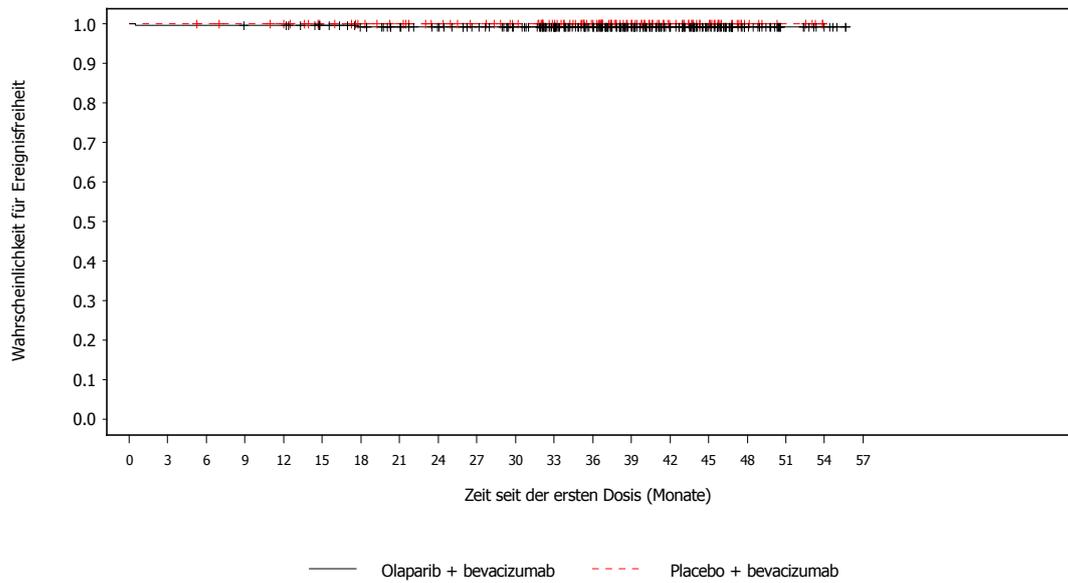
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtttemainaebl 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.143 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwerwiegende UE: Neutropenie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

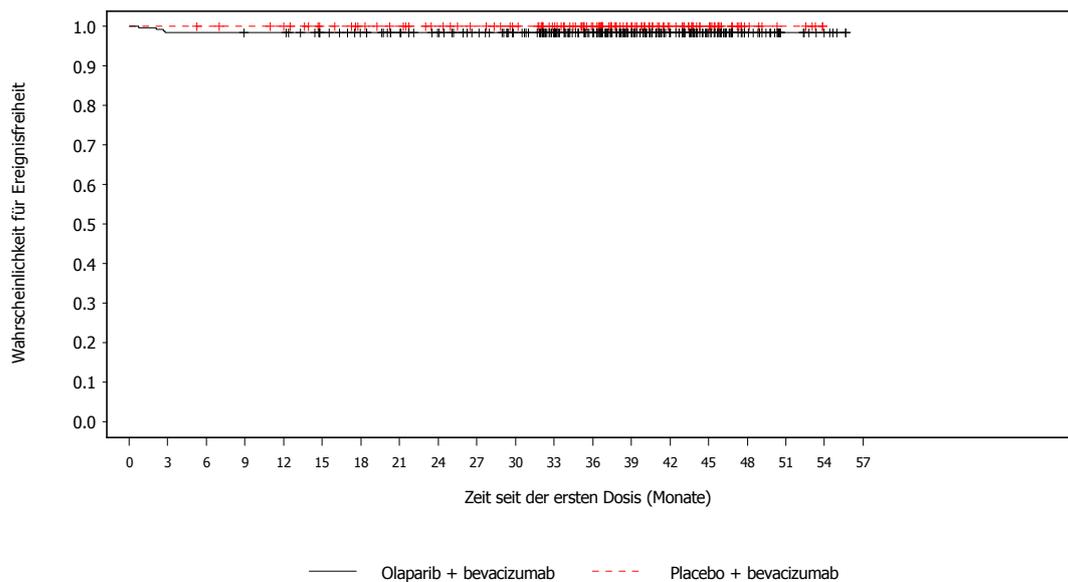
255	254	254	253	253	246	240	233	227	220	210	190	161	122	89	58	25	10	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	131	130	129	127	122	118	115	110	106	101	91	76	53	36	24	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebfn 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.144 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwerwiegende UE: Thrombozytopenie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	251	251	250	250	243	238	231	225	217	207	187	159	121	88	57	24	9	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	131	130	129	127	122	118	115	110	106	101	91	76	53	36	24	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

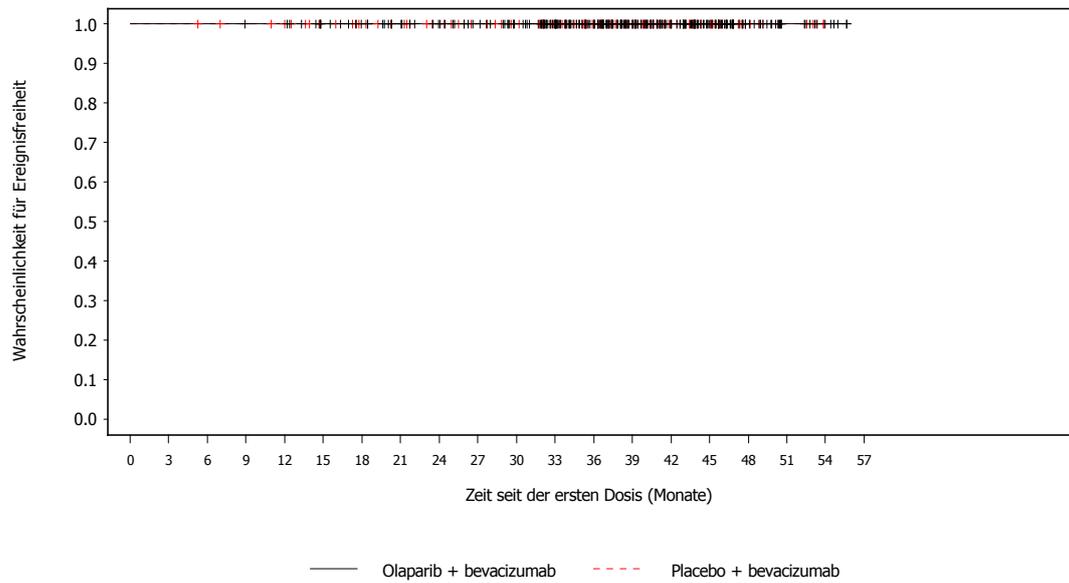
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebfn 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.145 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwerwiegende UE: Erbrechen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

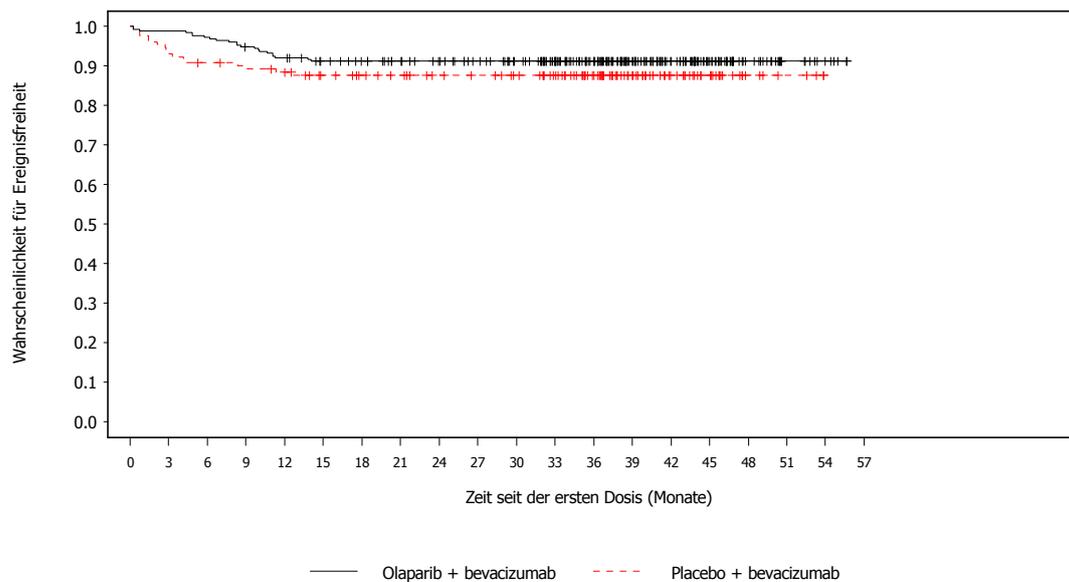
255	255	255	254	254	247	242	235	229	221	211	191	161	122	89	58	25	10	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	131	130	129	127	122	118	115	110	106	101	91	76	53	36	24	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebfo 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.146 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwerwiegende UE: Hypertonie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	252	248	241	234	226	221	214	208	200	190	173	148	110	81	52	24	10	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	122	118	116	112	106	102	99	94	92	88	80	65	43	29	19	6	3	0	0	Placebo + bevacizumab

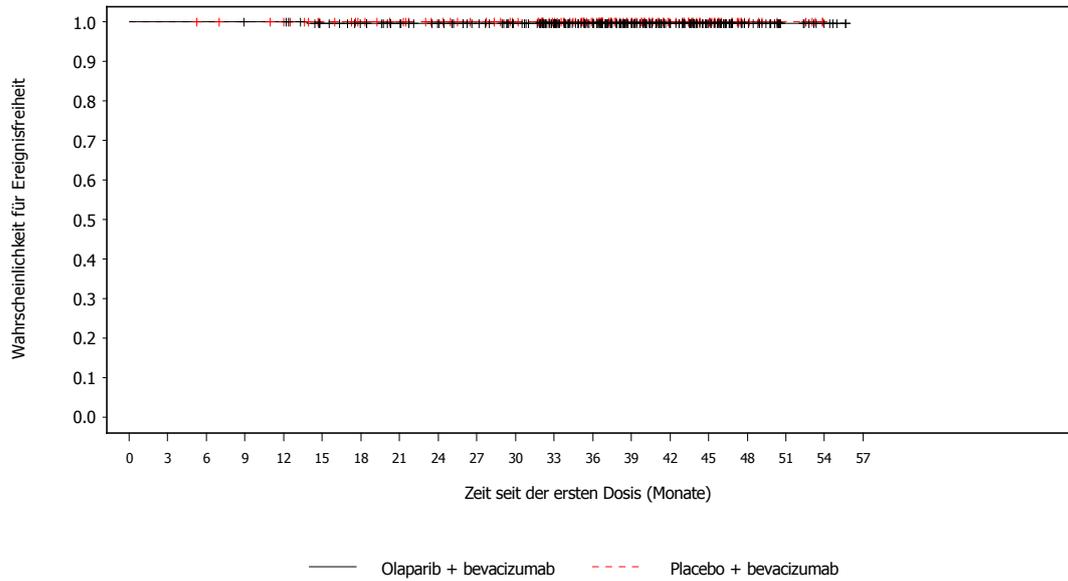
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebfp 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.147 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwerwiegende UE: Proteinurie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

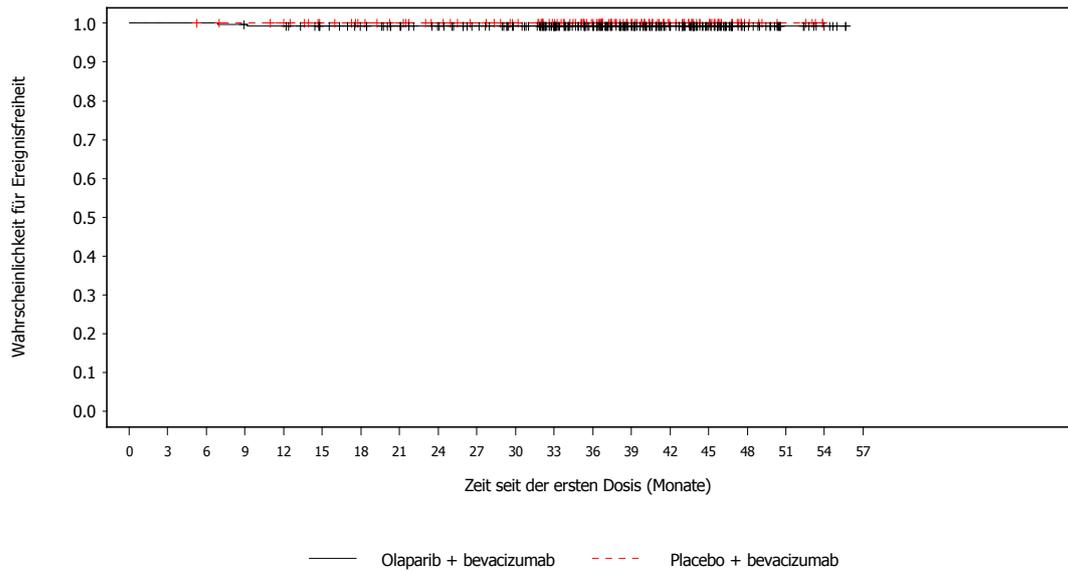
255	255	255	254	254	246	241	234	228	220	210	190	160	121	88	58	25	10	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	131	130	129	127	122	118	115	110	106	101	91	76	53	36	24	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebfq 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.148 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwerwiegende UE: Magen-Darm(GI)-Perforationen und Fisteln  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	255	255	253	252	245	240	233	227	219	209	189	159	121	88	57	24	10	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	131	130	129	127	122	118	115	110	106	101	91	76	53	36	24	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

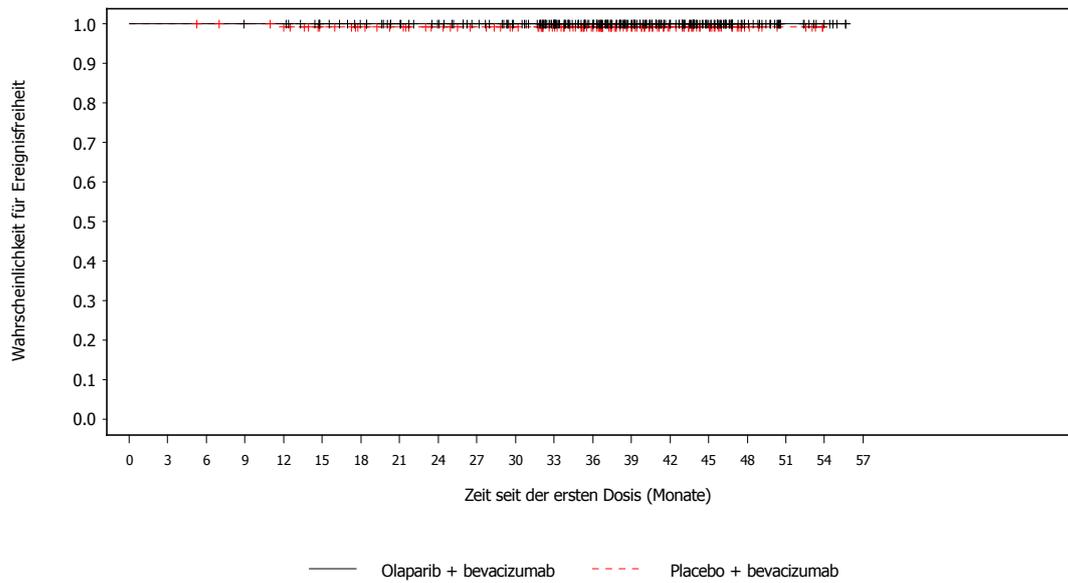
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebfr 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.149 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwerwiegende UE: Komplikationen der Wundheilung  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

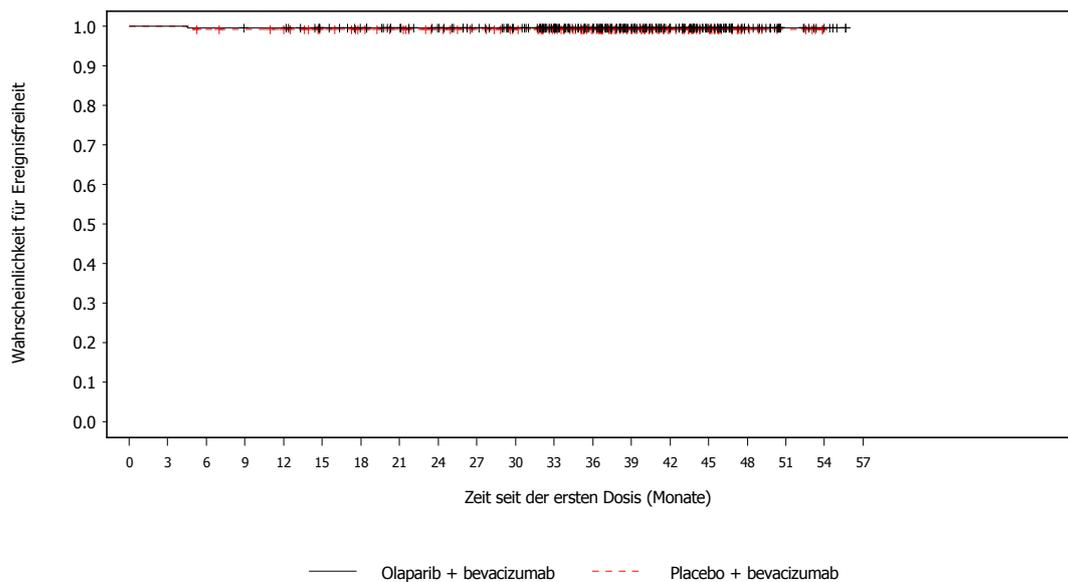
255	255	255	254	254	247	242	235	229	221	211	191	161	122	89	58	25	10	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	131	130	129	126	121	117	114	109	105	100	90	75	52	35	23	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebfs 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.150 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwerwiegende UE: Blutungen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	255	254	253	253	246	241	234	228	220	210	190	160	122	89	58	25	10	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	131	129	128	126	121	117	114	109	105	100	90	75	53	36	24	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

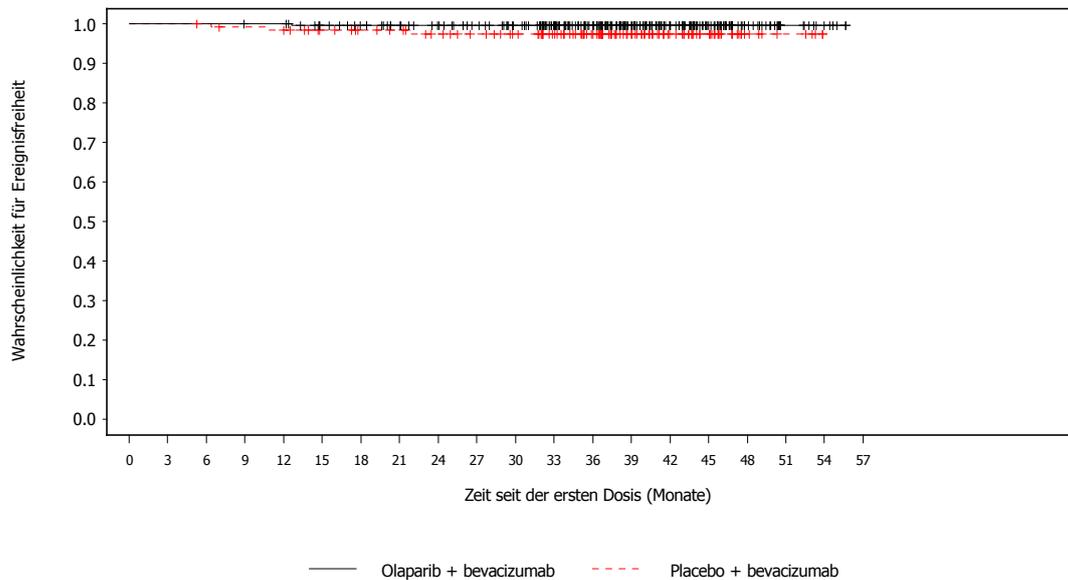
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebft 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.151 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwerwiegende UE: Arterielle Thromboembolie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

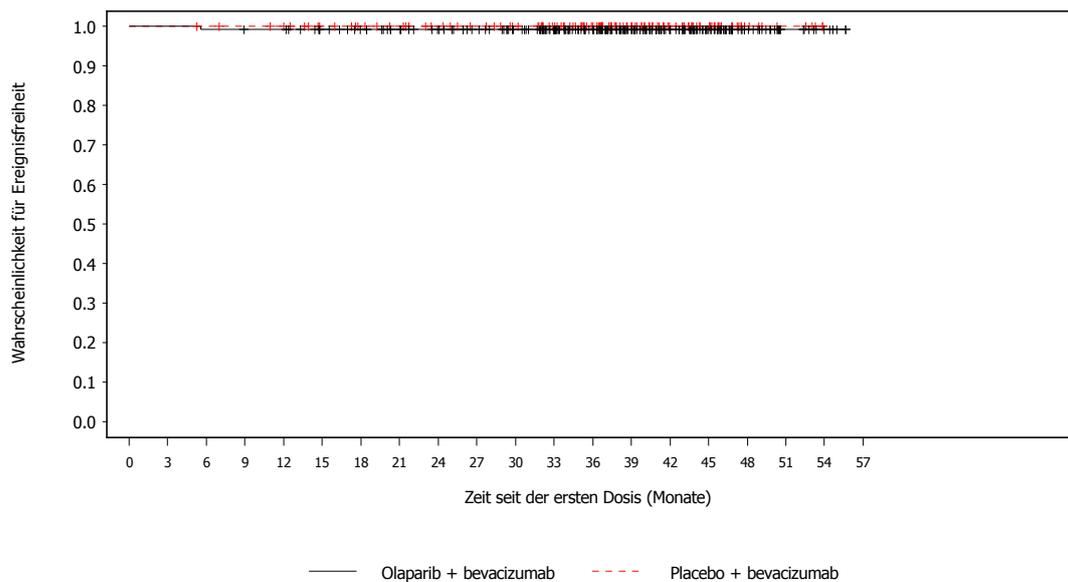
255	255	255	254	254	246	241	234	228	220	210	190	160	121	88	57	25	10	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	131	130	128	126	121	117	115	110	106	101	91	76	53	36	24	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebfu 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.152 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwerwiegende UE: Venöse Thromboembolie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	255	253	252	252	245	240	233	227	219	209	190	161	122	89	58	25	10	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	131	130	129	127	122	118	115	110	106	101	91	76	53	36	24	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

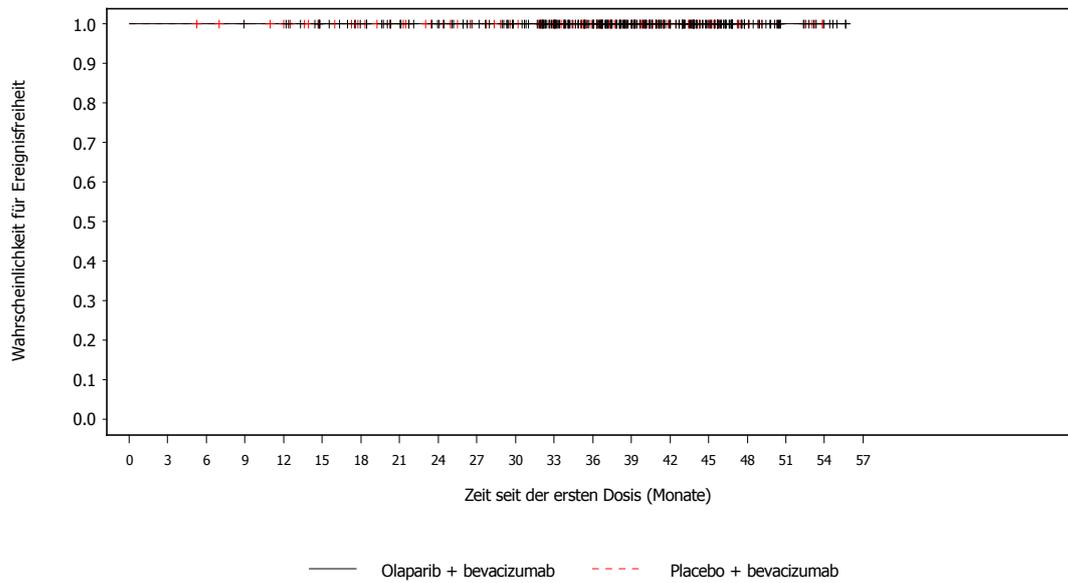
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebfv 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.153 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwerwiegende UE: Nicht-GI-Fisteln  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

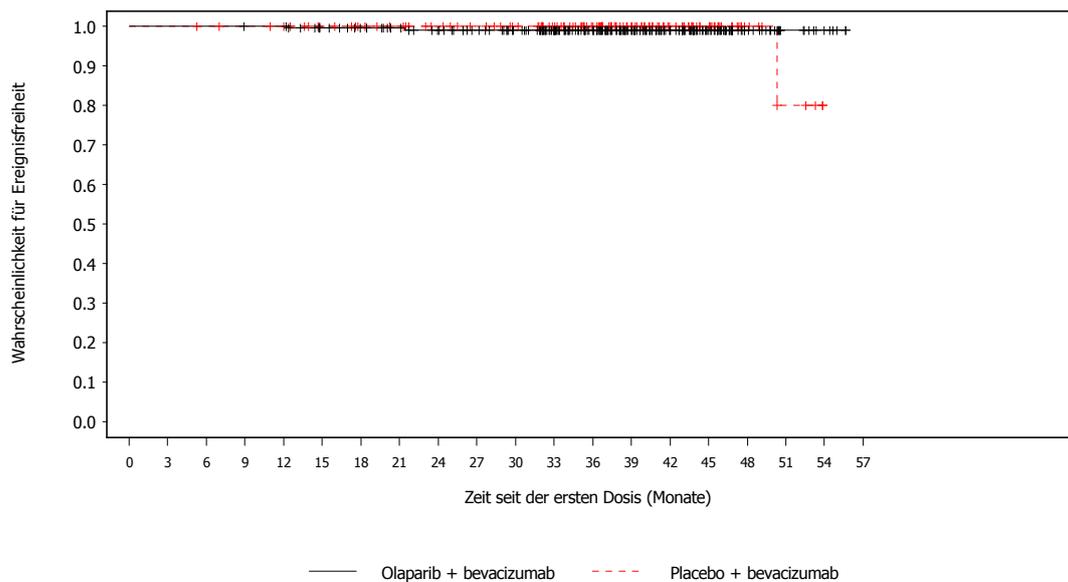
255	255	255	254	254	247	242	235	229	221	211	191	161	122	89	58	25	10	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	131	130	129	127	122	118	115	110	106	101	91	76	53	36	24	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebfw 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.154 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwerwiegende UE: MDS/AML  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	255	255	254	254	246	241	234	228	220	210	190	160	121	88	57	24	10	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	131	130	129	127	122	118	115	110	106	101	91	76	53	36	24	8	3	0	0	Placebo + bevacizumab

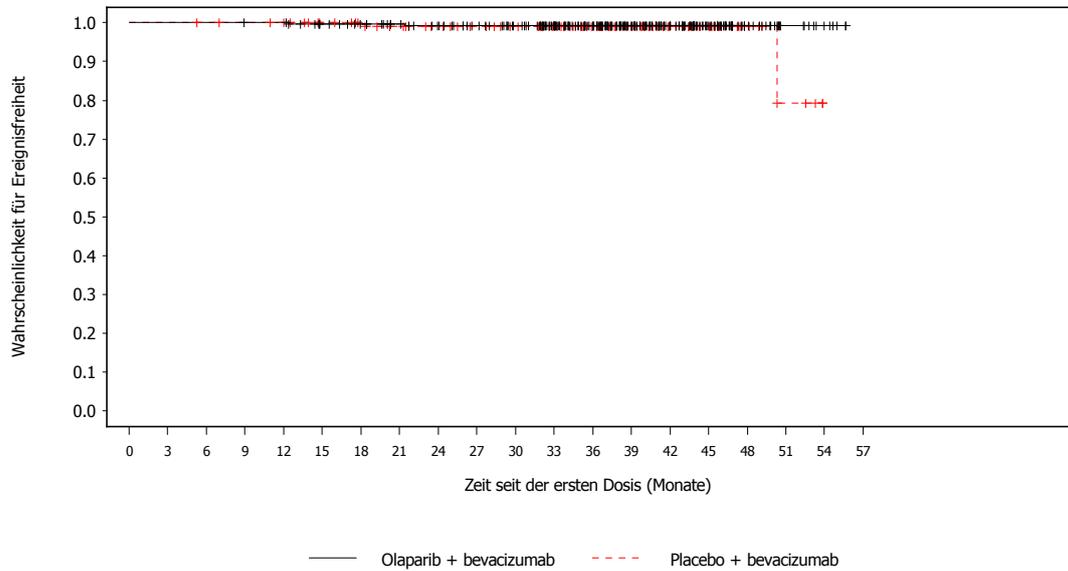
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gttmainaebfx 25NOV2020:16:20 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.155 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwerwiegende UE: Myelodysplastisches Syndrom und Akute myeloische Leukämie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

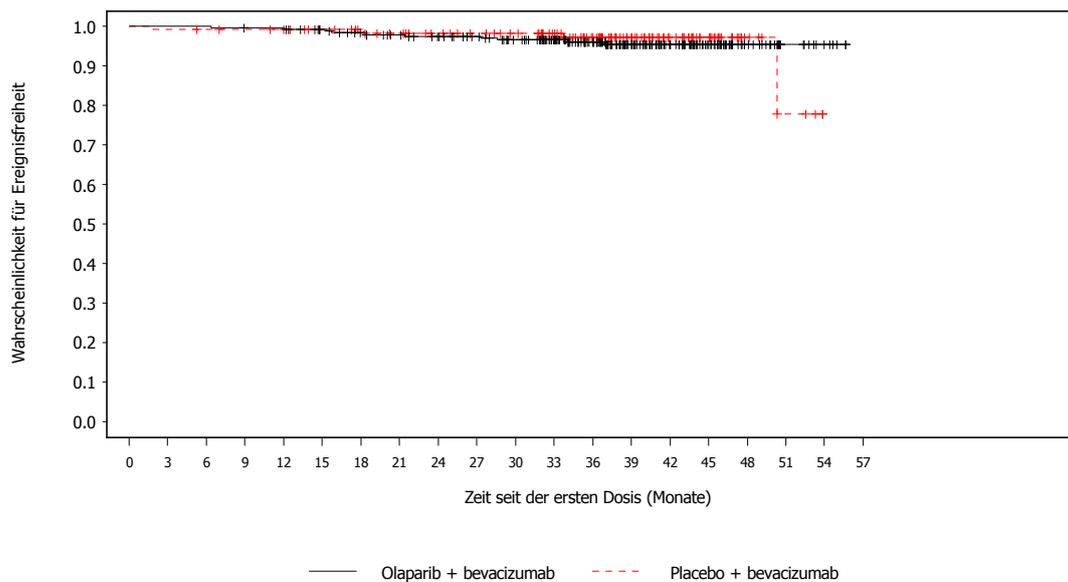
255	255	255	254	254	246	241	234	228	220	210	190	160	121	88	57	24	10	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	131	130	129	127	122	118	114	109	105	101	91	76	53	36	24	8	3	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtemainaebfy 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.156 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwerwiegende UE: Sekundäre Neubildungen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

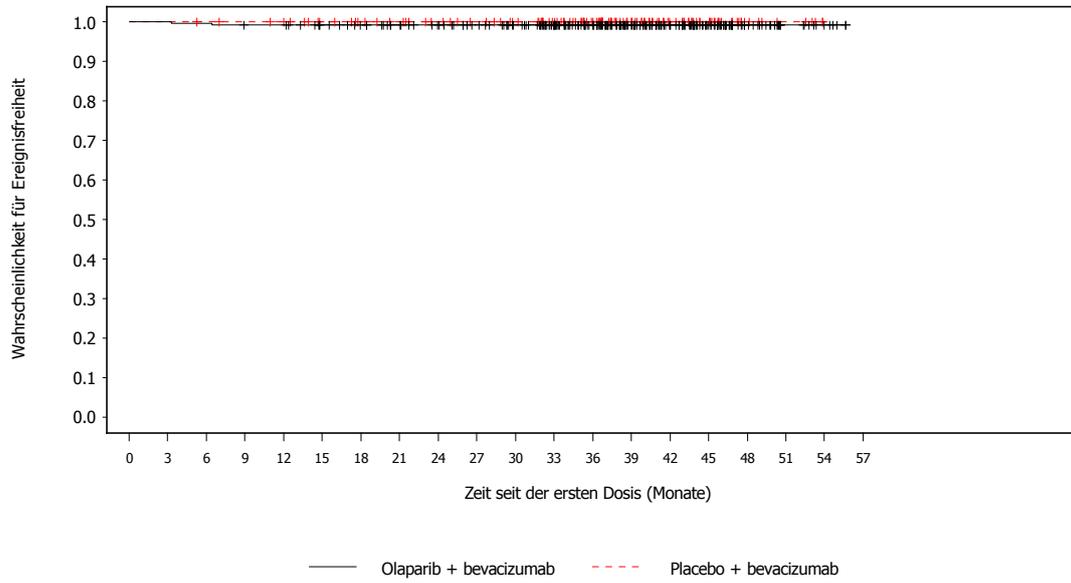
255	255	255	253	253	245	238	232	226	218	207	188	157	118	87	57	24	10	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	130	129	128	126	121	117	113	108	104	100	90	75	52	36	24	8	3	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtemainaebfz 25NOV2020:16:20 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.3.157 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Schwerwiegende UE: Pneumonitis  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

255	255	254	252	252	245	240	233	227	219	209	190	161	122	89	58	25	10	4	0	Olaparib + bevacizumab
131	131	130	129	127	122	118	115	110	106	101	91	76	53	36	24	8	4	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttemainae.sas gtemainaebuga 25NOV2020:16:20 kvbv306

**Anhang 4-G12: Ergänzende Charakterisierung der Zielpopulation**

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 2

Table 4.2 PAOLA1: Summary of stratification factors  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

First line treatment outcome at screening	tBRCA status on tumour tissue	Number (%) of patients		
		Olaparib + bevacizumab (N = 255)	Placebo + bevacizumab (N = 132)	Total (N = 387)
Recorded on eCRF				
No Evidence of Disease with complete macroscopic resection at initial debulking surgery	Deleterious mutation	49 (19,2)	25 (18,9)	74 (19,1)
	Absence of deleterious mutation or inconclusive	40 (15,7)	22 (16,7)	62 (16,0)
No Evidence of Disease/Complete Response with complete macroscopic resection at interval debulking surgery	Deleterious mutation	46 (18,0)	17 (12,9)	63 (16,3)
	Absence of deleterious mutation or inconclusive	28 (11,0)	15 (11,4)	43 (11,1)
No Evidence of Disease/Complete Response in patients with incomplete resection or no debulking surgery	Deleterious mutation	24 (9,4)	7 (5,3)	31 (8,0)
	Absence of deleterious mutation or inconclusive	15 (5,9)	11 (8,3)	26 (6,7)
Partial Response	Deleterious mutation	26 (10,2)	18 (13,6)	44 (11,4)
	Absence of deleterious mutation or inconclusive	24 (9,4)	16 (12,1)	40 (10,3)
Not applicable as per eCRF	Deleterious mutation	2 (0,8)	0	2 (0,5)
	Absence of deleterious mutation or inconclusive	1 (0,4)	1 (0,8)	2 (0,5)

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/stratfact.sas gstratfacta 14OCT2020:15:45 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG  
Table 4.4 PAOLA1: Mutation status  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Seite 1 von 2

	Number (%) of patients		Total (N=387)
	Olaparib + bevacizumab (N=255)	Placebo + bevacizumab (N=132)	
Screening laboratory tBRCA status (as randomised)			
Deleterious mutation	150 (58,8)	65 (49,2)	215 (55,6)
Absence of deleterious mutation	105 (41,2)	67 (50,8)	172 (44,4)
Screening laboratory tBRCA status (per the eCRF)			
tBRCAm	147 (57,6)	67 (50,8)	214 (55,3)
tBRCA1m	103 (40,4)	41 (31,1)	144 (37,2)
tBRCA2m	43 (16,9)	26 (19,7)	69 (17,8)
tBRCA1m and tBRCA2m	1 ( 0,4)	0	1 ( 0,3)
non-tBRCAm	104 (40,8)	63 (47,7)	167 (43,2)
tBRCA test cancelled/failed	4 ( 1,6)	2 ( 1,5)	6 ( 1,6)
tBRCA missing	0	0	0
Myriad tBRCA status			
tBRCAm	158 (62,0)	77 (58,3)	235 (60,7)
tBRCA1m	111 (43,5)	48 (36,4)	159 (41,1)
tBRCA2m	46 (18,0)	29 (22,0)	75 (19,4)
tBRCA1m and tBRCA2m	1 ( 0,4)	0	1 ( 0,3)
non-tBRCAm	97 (38,0)	55 (41,7)	152 (39,3)
tBRCA test cancelled/failed	0	0	0
tBRCA missing	0	0	0

BRCA = Breast cancer gene (type).  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mutstat.sas gmutstata 14OCT2020:15:46 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG  
Table 4.4 PAOLA1: Mutation status  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Seite 2 von 2

	Number (%) of patients		Total (N=387)
	Olaparib + bevacizumab (N=255)	Placebo + bevacizumab (N=132)	
gBRCA status (per the eCRF)			
gBRCAm	66 (25,9)	31 (23,5)	97 (25,1)
gBRCA1m	46 (18,0)	17 (12,9)	63 (16,3)
gBRCA2m	17 ( 6,7)	14 (10,6)	31 ( 8,0)
gBRCA1m and gBRCA2m	3 ( 1,2)	0	3 ( 0,8)
non-gBRCAm	63 (24,7)	29 (22,0)	92 (23,8)
gBRCA test cancelled/failed	0	0	0
gBRCA missing	126 (49,4)	72 (54,5)	198 (51,2)
sBRCA status using Myriad status tBRCA and gBRCA status (per the eCRF)			
Pts with gBRCA and Myriad tBRCA result available	129 (50,6)	60 (45,5)	189 (48,8)
gBRCAm (gBRCAm (eCRF))	66 (25,9)	31 (23,5)	97 (25,1)
sBRCAm (non-gBRCAm (eCRF) and Myriad tBRCAm)	22 ( 8,6)	7 ( 5,3)	29 ( 7,5)
non-BRCAM (non-tBRCAm and non-gBRCAm)	41 (16,1)	22 (16,7)	63 (16,3)
Pts without both test results (test failed, cancelled or missing)	126 (49,4)	72 (54,5)	198 (51,2)

BRCA = Breast cancer gene (type).  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mutstat.sas gmutstata 14OCT2020:15:46 kvbv306

## Anhang 4-G13: Subgruppenanalysen: Gesamtüberleben

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 1.1.3.5 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Gesamtüberleben  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit n Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]		Anzahl (%) der Patienten mit n Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	8 ( 8,7)	NE [ NE; NE]	48	14 (29,2)	NE [ NE; NE]	0,26	[0,11; 0,61]	0,0020*
NED/CR [IDS]	74	23 (31,1)	NE [ NE; NE]	38	11 (28,9)	NE [ NE; NE]	1,04	[0,52; 2,23]	0,9042
NED/CR [Chemo]	40	9 (22,5)	NE [ NE; NE]	20	8 (40,0)	NE [ NE; NE]	0,54	[0,21; 1,45]	0,2164
PR	49	21 (42,9)	44,0 [32,3; NE]	26	9 (34,6)	NE [ NE; NE]	1,13	[0,53; 2,60]	0,7579
Interaktion p-Wert									
0,0429*									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	30 (20,0)	NE [ NE; NE]	65	18 (27,7)	NE [ NE; NE]	0,68	[0,38; 1,23]	0,1961
nicht tBRCAm	105	31 (29,5)	NE [ NE; NE]	67	24 (35,8)	45,8 [45,2; NE]	0,77	[0,45; 1,33]	0,3436
Interaktion p-Wert									
0,7410									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	7 ( 7,9)	NE [ NE; NE]	47	13 (27,7)	45,8 [43,2; NE]	0,25	[0,09; 0,62]	0,0025*
NED/CR [IDS]	74	21 (28,4)	NE [ NE; NE]	32	9 (28,1)	NE [ NE; NE]	0,99	[0,47; 2,28]	0,9838
NED/CR [Chemo]	39	10 (25,6)	NE [ NE; NE]	18	7 (38,9)	NE [ NE; NE]	0,60	[0,23; 1,64]	0,3038
PR	50	21 (42,0)	44,0 [37,2; NE]	34	13 (38,2)	NE [ NE; NE]	1,03	[0,52; 2,11]	0,9379
Interaktion p-Wert									
0,0675									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	29 (19,7)	NE [ NE; NE]	67	19 (28,4)	NE [ NE; NE]	0,64	[0,36; 1,16]	0,1367
nicht tBRCAm	108	32 (29,6)	NE [ NE; NE]	65	23 (35,4)	45,8 [45,2; NE]	0,79	[0,47; 1,37]	0,4044
Interaktion p-Wert									
0,5881									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	50 (27,0)	NE [ NE; NE]	98	31 (31,6)	NE [ NE; NE]	0,81	[0,52; 1,29]	0,3734
>=65 Jahre	70	11 (15,7)	NE [ NE; NE]	34	11 (32,4)	NE [ NE; NE]	0,41	[0,18; 0,96]	0,0412*
Interaktion p-Wert									
0,1618									
FIGO Stadium									
III	182	32 (17,6)	NE [ NE; NE]	90	24 (26,7)	NE [ NE; NE]	0,60	[0,36; 1,03]	0,0638

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If &gt;=10 patients for all subgroup levels, &gt;=10 events for 1 subgroup level, &gt;0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with &gt;2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had &gt;=10 events, and &gt;0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only.

\* Interaction p-value &lt;0.05. HR &lt;1 favours olaparib. NC = not calculable.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4aae 25NOV2020:10:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 1.1.3.5 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Gesamtüberleben Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis	[a]	n	Ereignis	[a]			
IV	73	29 (39,7)	NE [ NE; NE]	42	18 (42,9)	NE [ NE; NE]	0,90	[0,51; 1,66]	0,7379
Interaktion p-Wert	0,3109								
Region									
Europa	245	57 (23,3)	NE [ NE; NE]	126	40 (31,7)	NE [ NE; NE]	0,68	[0,45; 1,02]	0,0621
Japan	10	4 (40,0)	43,0 [12,3; NE]	6	2 (33,3)	45,2 [28,4; 45,2]	1,18	[0,23; 8,48]	0,8503
Interaktion p-Wert	0,5256								
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	48 (25,3)	NE [ NE; NE]	100	32 (32,0)	NE [ NE; NE]	0,75	[0,48; 1,18]	0,2129
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	13 (21,3)	NE [ NE; NE]	31	10 (32,3)	NE [ NE; NE]	0,57	[0,25; 1,34]	0,1905
Interaktion p-Wert	0,5694								
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	46 (20,2)	NE [ NE; NE]	118	37 (31,4)	NE [ NE; NE]	0,58	[0,38; 0,90]	0,0161*
>ULN	27	15 (55,6)	39,3 [21,7; NE]	14	5 (35,7)	NE [ NE; NE]	1,79	[0,69; 5,52]	0,2391
Interaktion p-Wert	0,0355*								
Histologisches Grading									
High grade	255	61 (23,9)	NE [ NE; NE]	132	42 (31,8)	NE [ NE; NE]	0,70	[0,47; 1,04]	0,0755
Interaktion p-Wert	NC								
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	30 (18,1)	NE [ NE; NE]	80	22 (27,5)	NE [ NE; NE]	0,61	[0,36; 1,08]	0,0883
Kein Tumorrest	79	26 (32,9)	NE [ NE; NE]	44	19 (43,2)	NE [ NE; NE]	0,66	[0,37; 1,22]	0,1808
Interaktion p-Wert	0,8519								
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	27 (18,5)	NE [ NE; NE]	79	26 (32,9)	NE [ NE; NE]	0,49	[0,29; 0,85]	0,0111*
Intervall	99	29 (29,3)	NE [ NE; NE]	45	15 (33,3)	NE [ NE; NE]	0,85	[0,46; 1,63]	0,6152
Interaktion p-Wert	0,1915								

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only.  
 \* Interaction p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. NC = not calculable.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4aae 25NOV2020:10:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 1.1.3.5 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Gesamtüberleben Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis	[a]	n	Ereignis	[a]			
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	31 (19,6)	NE [ NE; NE]	77	23 (29,9)	NE [ NE; NE]	0,61	[0,35; 1,05]	0,0733
nicht tBRCAm	97	30 (30,9)	NE [ NE; NE]	55	19 (34,5)	45,8 [45,2; NE]	0,84	[0,48; 1,52]	0,5600
Interaktion p-Wert	0,4125								
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	2 (9,1)	NE [ NE; NE]	7	1 (14,3)	NE [ NE; NE]	0,47	[0,05; 10,20]	0,5617
gBRCAm	66	13 (19,7)	NE [ NE; NE]	31	7 (22,6)	NE [ NE; NE]	0,88	[0,36; 2,35]	0,7905
Nicht BRCAm	41	12 (29,3)	NE [ NE; NE]	22	9 (40,9)	45,2 [28,4; NE]	0,57	[0,24; 1,40]	0,2118
Interaktion p-Wert	0,7573								

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only.  
 \* Interaction p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. NC = not calculable.

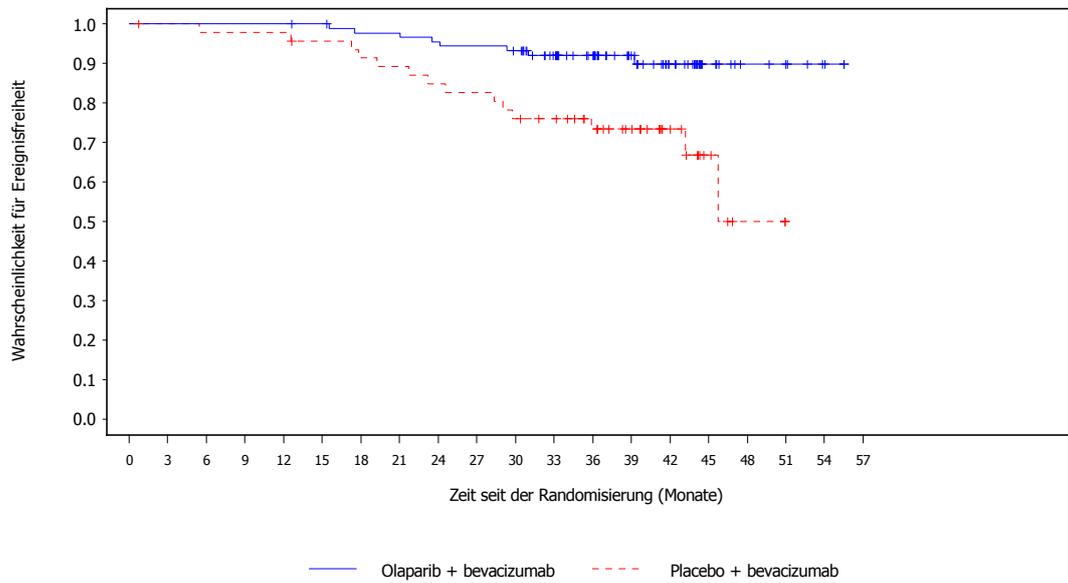
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4aae 25NOV2020:10:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.4.39 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Gesamtüberleben for 1st line treatment outcome (IVRS)=NED [PDS]  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

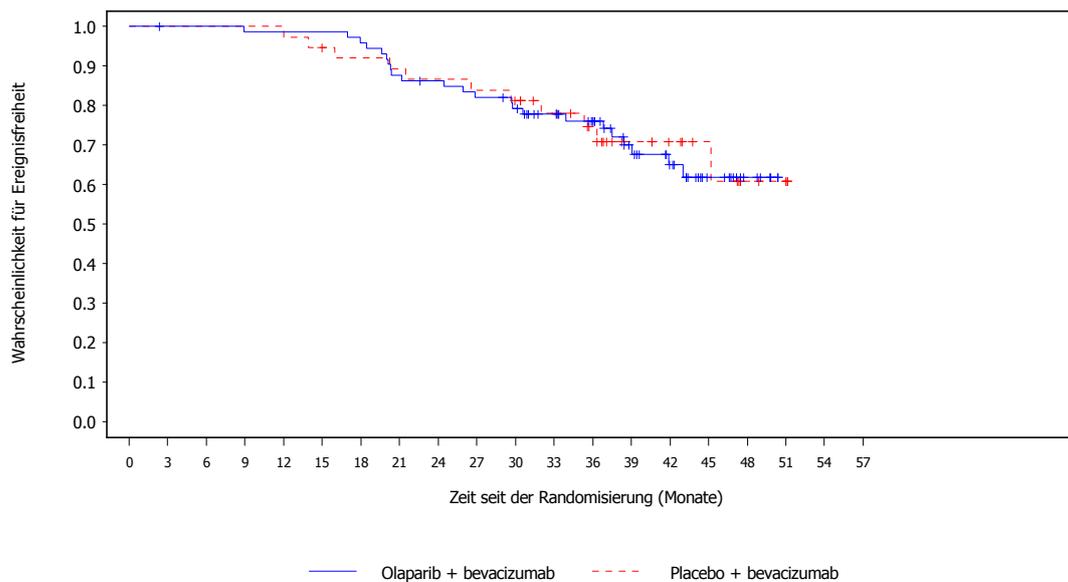
92	92	92	92	92	91	88	88	86	85	83	71	59	43	30	13	7	6	2	0	Olaparib + bevacizumab
48	47	46	46	46	44	42	41	39	38	35	33	27	21	13	5	1	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4bbm 25NOV2020:10:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.4.40 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Gesamtüberleben for 1st line treatment outcome (IVRS)=NED/CR [IDS]  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

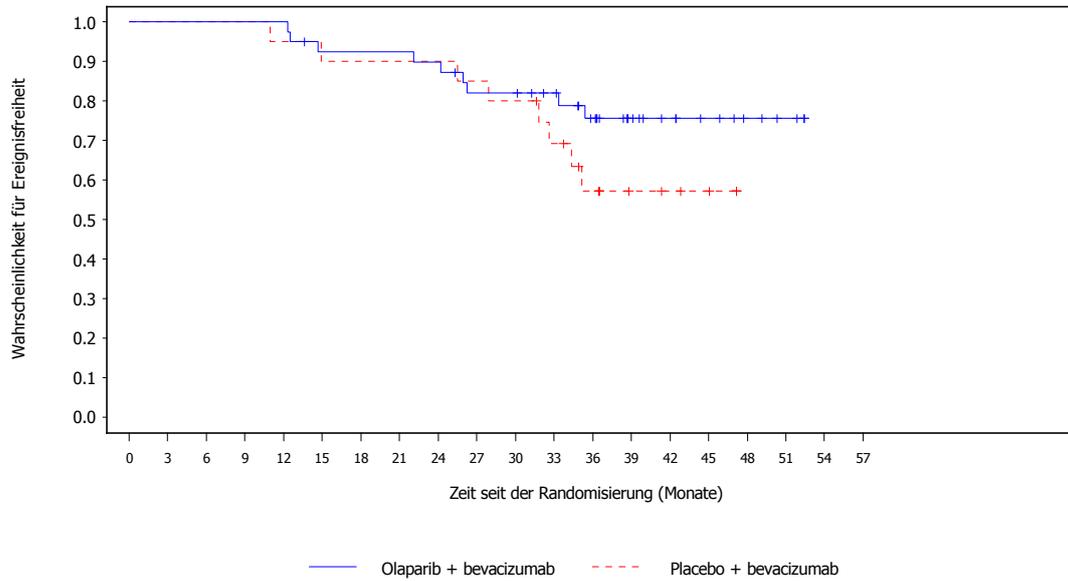
74	73	73	72	72	72	70	64	62	59	56	49	43	31	23	12	5	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
38	38	38	38	37	35	34	33	32	31	29	25	20	13	10	7	3	1	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4bbn 25NOV2020:10:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.4.41 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Gesamtüberleben for 1st line treatment outcome (IVRS)=NED/CR [Chemo] Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

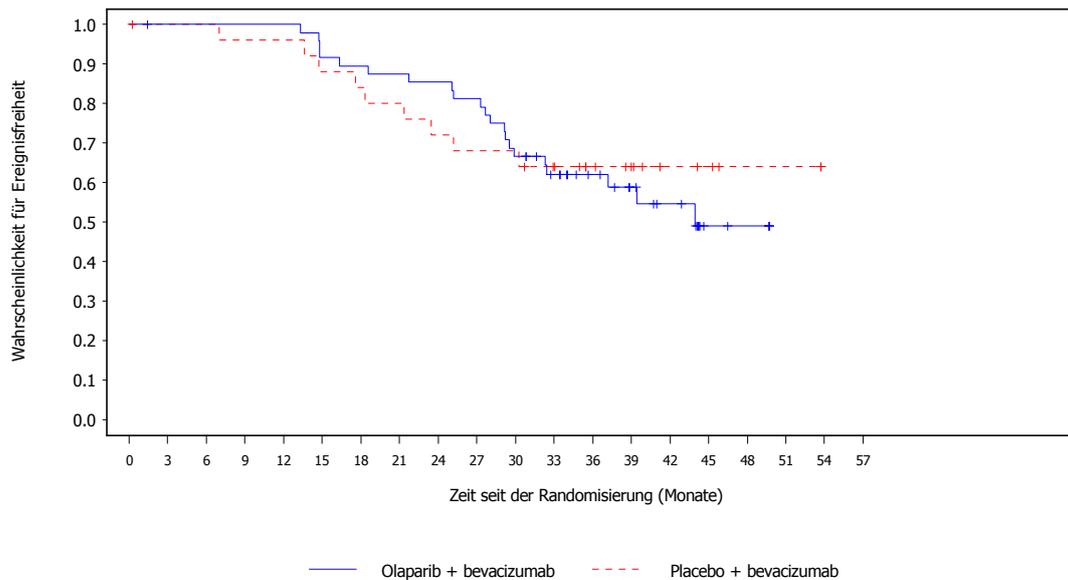
40	40	40	40	40	36	36	36	35	31	31	28	22	14	10	7	4	2	0	0	Olaparib + bevacizumab
20	20	20	20	19	18	18	18	18	17	16	13	9	5	4	3	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4bbp 25NOV2020:10:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.4.42 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Gesamtüberleben for 1st line treatment outcome (IVRS)=PR Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

49	48	48	48	48	44	43	42	41	39	32	26	20	15	11	3	2	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
26	25	25	24	24	22	21	20	18	17	17	14	10	7	4	3	1	1	0	0	Placebo + bevacizumab

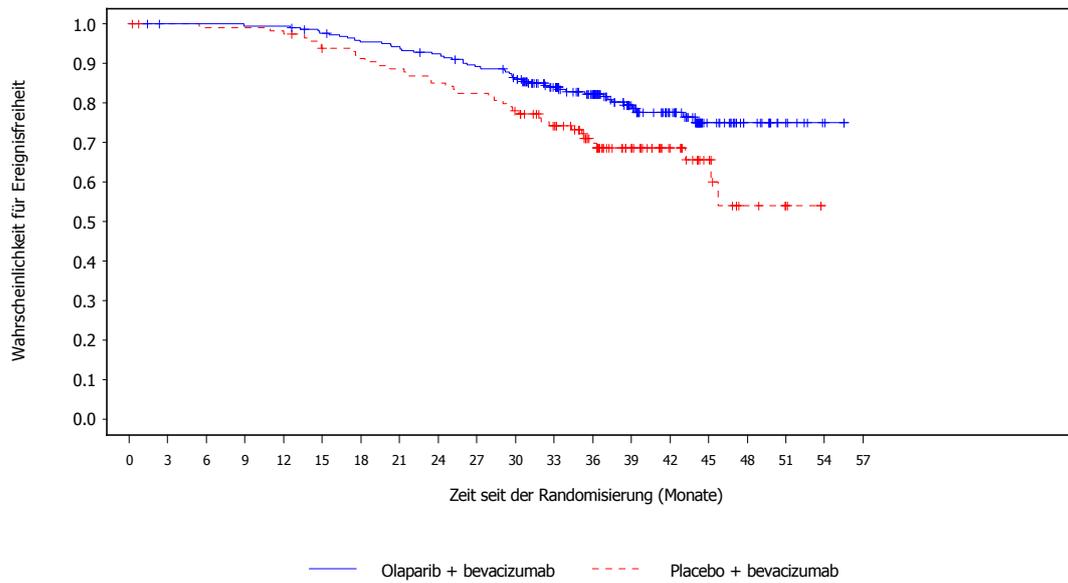
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4bbp 25NOV2020:10:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.4.43 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Gesamtüberleben for Baseline CA-125-Wert= $\leq$ ULN  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

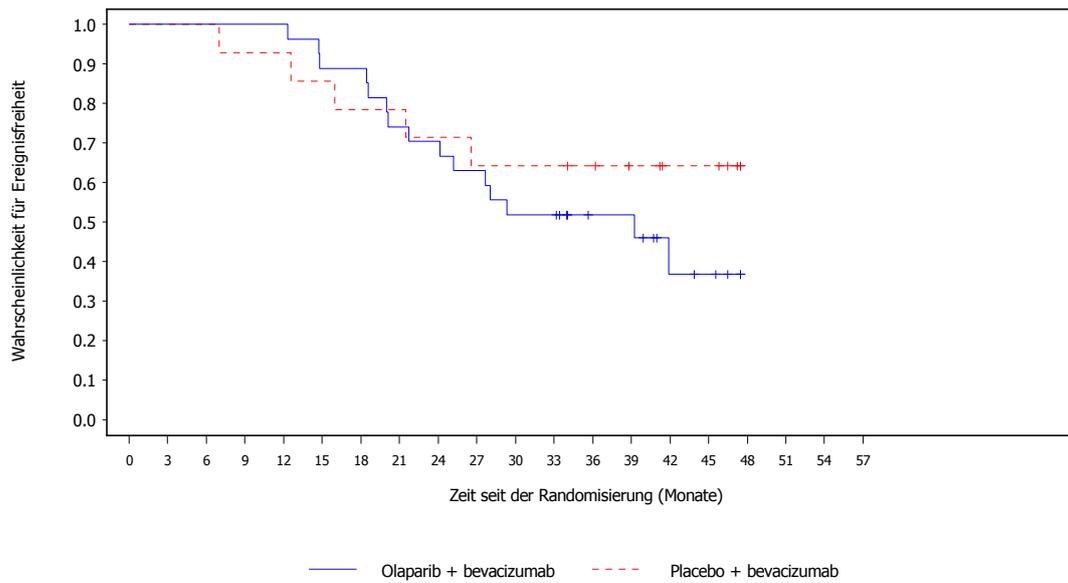
228	226	226	225	225	219	213	210	205	197	188	160	135	94	70	32	18	8	2	0	Olaparib + bevacizumab
118	116	115	115	113	107	104	101	97	94	88	76	58	40	27	14	5	2	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4bbq 25NOV2020:10:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.4.44 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Gesamtüberleben for Baseline CA-125-Wert= $>$ ULN  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

27	27	27	27	27	24	24	20	19	17	14	14	9	9	4	3	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
14	14	14	13	13	12	11	11	10	9	9	9	8	6	4	4	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4bbr 25NOV2020:10:08 khcs324

## Anhang 4-G14: Subgruppenanalysen: Progressionsfreies Überleben

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 1.1.3.1 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Progressionsfreies Überleben  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=132)				Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]					
	n	Ereignis		n	Ereignis						
1st line treatment outcome (IVRS)											
NED [PDS]	92	22 (23,9)	NE [ NE; NE]	48	32 (66,7)	21,7 [16,6;24,9]	0,22	[0,13; 0,38]	<0,0001*		
NED/CR [IDS]	74	42 (56,8)	33,1 [22,1;44,8]	38	29 (76,3)	17,2 [13,7;22,1]	0,50	[0,31; 0,81]	0,0056*		
NED/CR [Chemo]	40	15 (37,5)	NE [ NE; NE]	20	19 (95,0)	14,5 [10,9;22,3]	0,23	[0,11; 0,45]	<0,0001*		
PR	49	36 (73,5)	22,0 [16,6;27,5]	26	20 (76,9)	16,0 [ 8,1;19,4]	0,62	[0,37; 1,10]	0,1001		
Interaktion p-Wert											0,0134*
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)											
tBRCAm	150	60 (40,0)	44,7 [38,1; NE]	65	43 (66,2)	20,3 [15,4;24,0]	0,40	[0,27; 0,60]	<0,0001*		
nicht tBRCAm	105	55 (52,4)	30,0 [22,0; NE]	67	57 (85,1)	16,5 [12,9;18,6]	0,39	[0,27; 0,56]	<0,0001*		
Interaktion p-Wert											0,8948
1st line treatment outcome (eCRF)											
NED [PDS]	89	21 (23,6)	NE [ NE; NE]	47	31 (66,0)	21,9 [16,6;27,7]	0,23	[0,13; 0,39]	<0,0001*		
NED/CR [IDS]	74	41 (55,4)	36,0 [22,1;44,8]	32	25 (78,1)	16,6 [12,9;22,1]	0,44	[0,27; 0,74]	0,0022*		
NED/CR [Chemo]	39	17 (43,6)	NE [ NE; NE]	18	17 (94,4)	14,5 [10,9;21,9]	0,23	[0,12; 0,46]	<0,0001*		
PR	50	34 (68,0)	22,1 [16,8;28,6]	34	26 (76,5)	16,7 [ 8,3;22,0]	0,64	[0,38; 1,07]	0,0897		
Interaktion p-Wert											0,0208*
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)											
tBRCAm	147	59 (40,1)	44,7 [38,1; NE]	67	45 (67,2)	19,9 [15,4;23,5]	0,39	[0,26; 0,58]	<0,0001*		
nicht tBRCAm	108	56 (51,9)	30,0 [22,0; NE]	65	55 (84,6)	16,5 [12,9;19,2]	0,39	[0,27; 0,57]	<0,0001*		
Interaktion p-Wert											0,9791
Alter [Jahre]											
<65 Jahre	185	89 (48,1)	37,2 [29,8; NE]	98	74 (75,5)	18,7 [15,4;22,1]	0,43	[0,32; 0,59]	<0,0001*		
>=65 Jahre	70	26 (37,1)	44,7 [41,7; NE]	34	26 (76,5)	16,7 [10,9;19,5]	0,26	[0,15; 0,46]	<0,0001*		
Interaktion p-Wert											0,1229
FIGO Stadium											

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If &gt;=10 patients for all subgroup levels, &gt;=10 events for 1 subgroup level, &gt;0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with &gt;2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had &gt;=10 events, and &gt;0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only.

\* Interaction p-value &lt;0,05. HR &lt;1 favours olaparib. NC = not calculable.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4aaa 25NOV2020:10:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 1.1.3.1 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Progressionsfreies Überleben  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=132)				Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	n	Ereignis			
	n	Ereignis		n	Ereignis						
III	182	73 (40,1)	44,7 [39,3; NE]	90	64 (71,1)	21,0 [17,6;23,4]			0,39	[0,28; 0,55]	<0,0001*
IV	73	42 (57,5)	28,1 [21,9; NE]	42	36 (85,7)	12,8 [ 9,5;14,7]			0,33	[0,21; 0,52]	<0,0001*
Interaktion p-Wert											
Region											
Europa	245	108 (44,1)	44,7 [36,6; NE]	126	95 (75,4)	17,0 [15,1;20,3]			0,37	[0,28; 0,49]	<0,0001*
Japan	10	7 (70,0)	23,3 [ 5,6; NE]	6	5 (83,3)	20,7 [11,1; NE]			0,76	[0,24; 2,58]	0,6460
Interaktion p-Wert											
ECOG-PS-Status											
(0) Normale Aktivität	190	87 (45,8)	42,6 [29,8; NE]	100	74 (74,0)	18,7 [15,4;21,9]			0,42	[0,31; 0,58]	<0,0001*
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	26 (42,6)	44,8 [36,0; NE]	31	26 (83,9)	16,8 [10,1;22,2]			0,25	[0,14; 0,43]	<0,0001*
Interaktion p-Wert											
Baseline CA-125-Wert											
<=ULN	228	91 (39,9)	44,8 [41,7; NE]	118	90 (76,3)	17,7 [16,0;20,3]			0,32	[0,24; 0,43]	<0,0001*
>ULN	27	24 (88,9)	16,6 [11,9;23,1]	14	10 (71,4)	11,4 [ 5,1; NE]			1,11	[0,54; 2,43]	0,7877
Interaktion p-Wert											
Histologisches Grading											
High grade	255	115 (45,1)	42,6 [36,4; NE]	132	100 (75,8)	17,6 [15,8;20,3]			0,38	[0,29; 0,50]	<0,0001*
Interaktion p-Wert											
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP											
Tumorrest	166	64 (38,6)	44,8 [41,7; NE]	80	57 (71,3)	19,5 [16,6;22,3]			0,35	[0,25; 0,50]	<0,0001*
Kein Tumorrest	79	42 (53,2)	30,0 [22,1; NE]	44	36 (81,8)	14,5 [10,9;20,3]			0,42	[0,27; 0,66]	0,0002*
Interaktion p-Wert											
Zeitpunkt der Debulking-Operation											
Primär	146	50 (34,2)	NE [ NE; NE]	79	57 (72,2)	18,8 [16,4;22,2]			0,30	[0,20; 0,44]	<0,0001*
Intervall	99	56 (56,6)	33,1 [22,1;42,6]	45	36 (80,0)	16,6 [12,9;20,3]			0,47	[0,31; 0,72]	0,0006*

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only.  
\* Interaction p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. NC = not calculable.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4aaa 25NOV2020:10:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 1.1.3.1 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Progressionsfreies Überleben  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=132)				Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	n	Ereignis			
	n	Ereignis		n	Ereignis						
Interaktion p-Wert											
Myriad tBRCA-Status											
tBRCAm	158	64 (40,5)	44,7 [37,2; NE]	77	55 (71,4)	18,8 [14,7;22,1]			0,36	[0,25; 0,51]	<0,0001*
nicht tBRCAm	97	51 (52,6)	30,0 [21,9; NE]	55	45 (81,8)	16,6 [12,9;19,5]			0,43	[0,29; 0,64]	<0,0001*
Interaktion p-Wert											
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status											
sBRCAm	22	5 (22,7)	45,7 [ NE; NE]	7	5 (71,4)	17,9 [ 5,3; NE]			0,16	[0,04; 0,58]	0,0065*
gBRCAm	66	28 (42,4)	44,7 [36,0; NE]	31	21 (67,7)	23,5 [14,7;35,4]			0,46	[0,26; 0,81]	0,0086*
Nicht BRCAm	41	21 (51,2)	39,3 [21,2; NE]	22	20 (90,9)	16,1 [ 8,5;19,6]			0,28	[0,15; 0,52]	<0,0001*
Interaktion p-Wert											

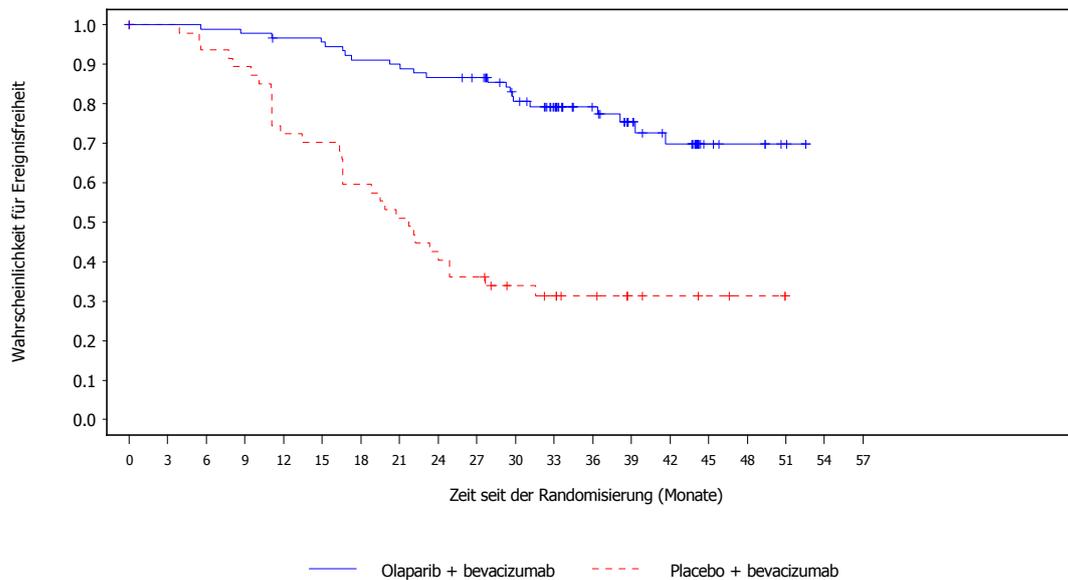
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only.  
\* Interaction p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. NC = not calculable.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4aaa 25NOV2020:10:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.4.1 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Progressionsfreies Überleben for 1st line treatment outcome (IVRS)=NED [PDS]  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

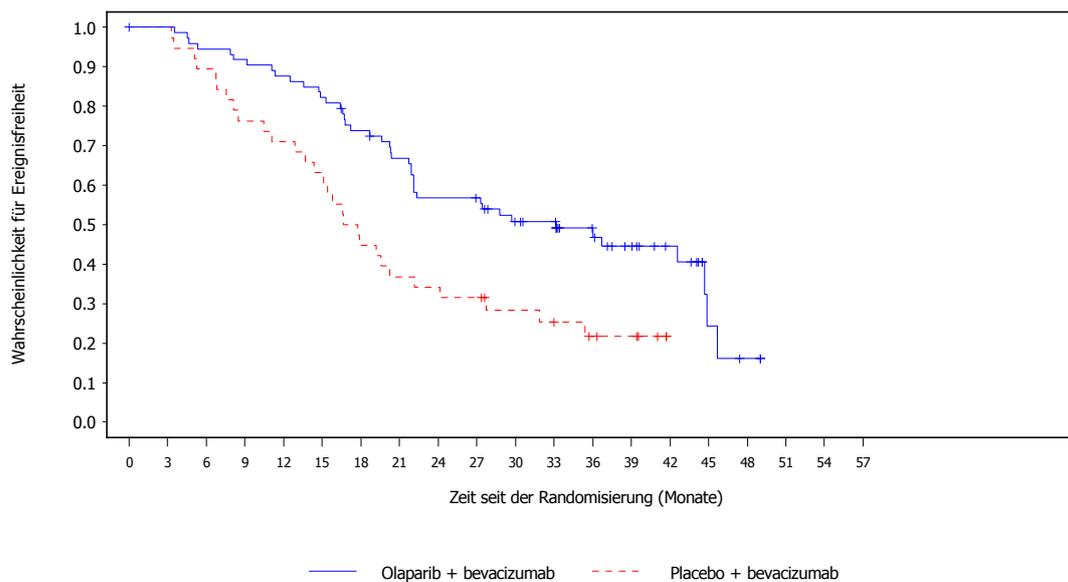
92	91	90	89	87	86	82	81	78	76	65	56	42	30	24	7	5	2	0	0	Olaparib + bevacizumab
48	47	44	42	34	33	28	24	20	17	13	11	8	4	3	2	1	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4baa 25NOV2020:10:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.4.2 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Progressionsfreies Überleben for 1st line treatment outcome (IVRS)=NED/CR [IDS]  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

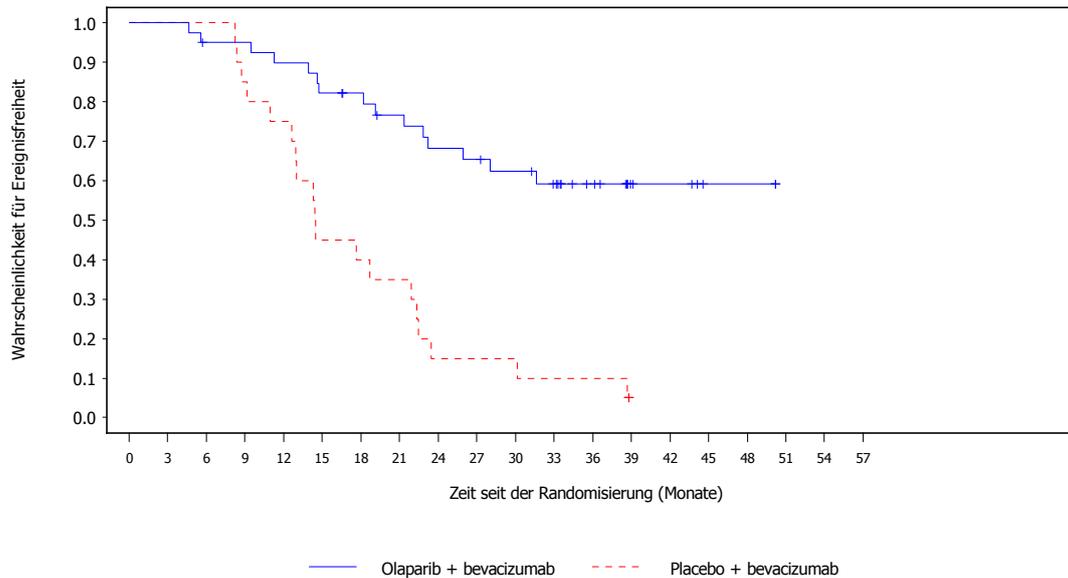
74	73	69	67	64	60	53	47	40	39	32	30	22	16	11	3	1	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
38	38	34	29	27	24	17	14	13	12	9	8	5	4	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4bab 25NOV2020:10:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.4.3 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Progressionsfreies Überleben for 1st line treatment outcome (IVRS)=NED/CR [Chemo] Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

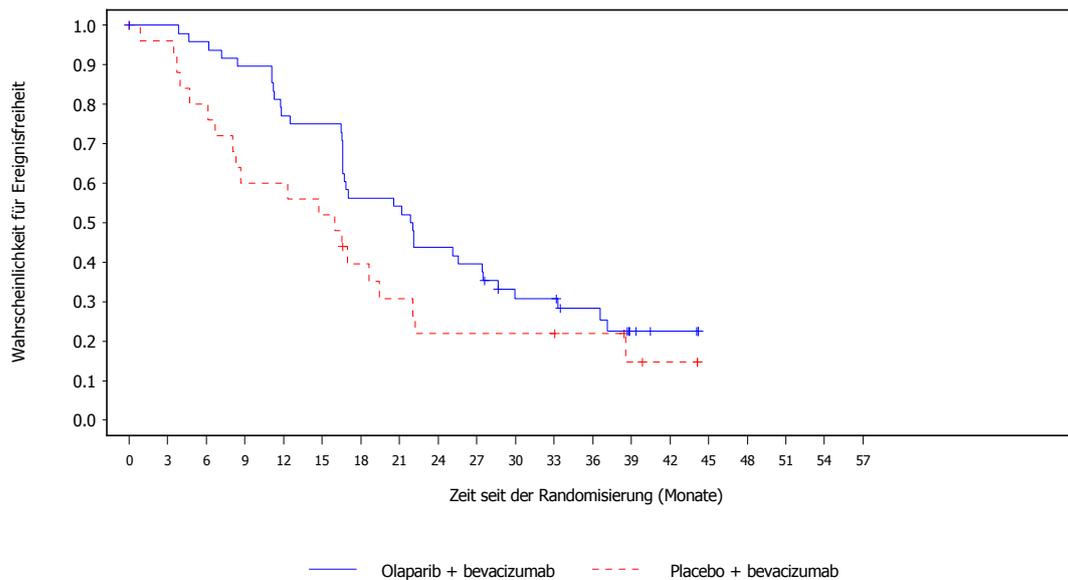
40	40	37	37	35	32	30	27	24	23	21	18	12	5	4	1	1	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
20	20	20	17	15	9	8	7	3	3	3	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4bac 25NOV2020:10:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.4.4 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Progressionsfreies Überleben for 1st line treatment outcome (IVRS)=PR Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

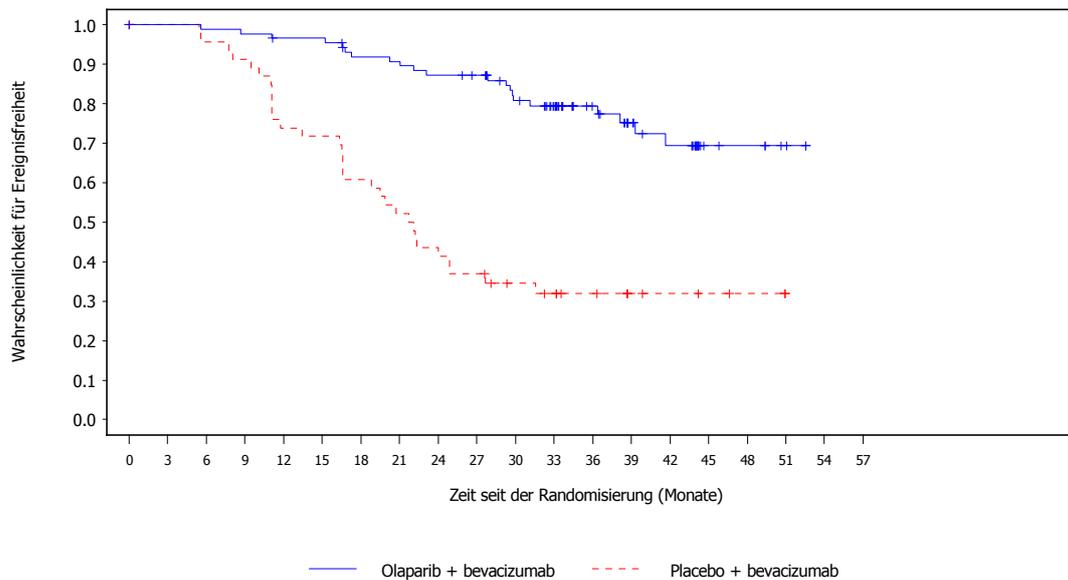
49	48	46	43	37	36	27	26	21	19	13	13	10	5	3	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
26	24	20	15	15	13	9	7	5	5	5	5	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4bad 25NOV2020:10:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.4.5 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Progressionsfreies Überleben for 1st line treatment outcome (eCRF)=NED [PDS]  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

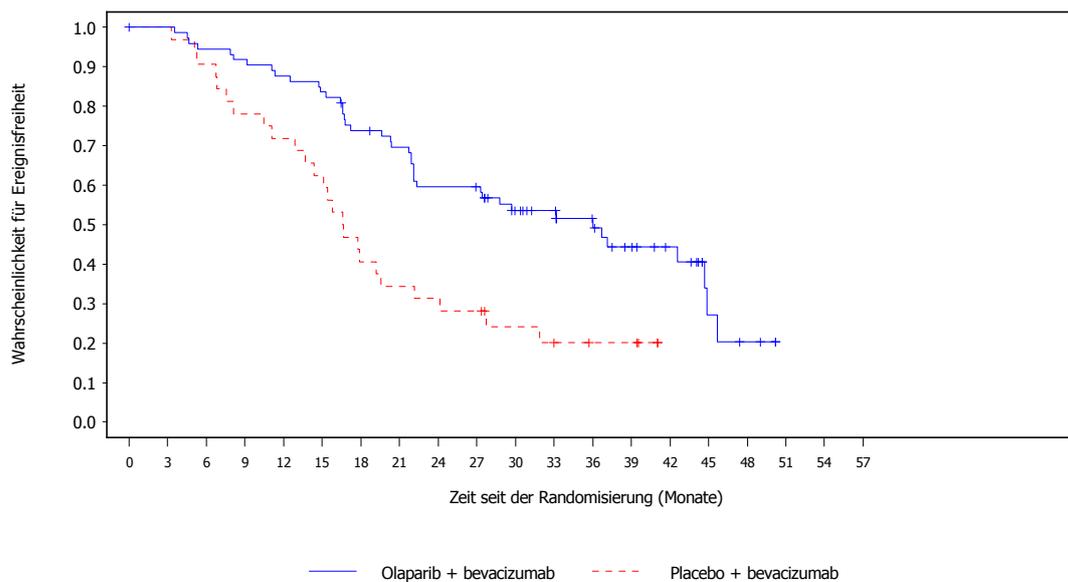
89	88	87	86	84	84	78	77	74	72	63	55	39	28	23	6	5	2	0	0	Olaparib + bevacizumab
47	46	44	42	34	33	28	24	20	17	13	11	8	4	3	2	1	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4bae 25NOV2020:10:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.4.6 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Progressionsfreies Überleben for 1st line treatment outcome (eCRF)=NED/CR [IDS]  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

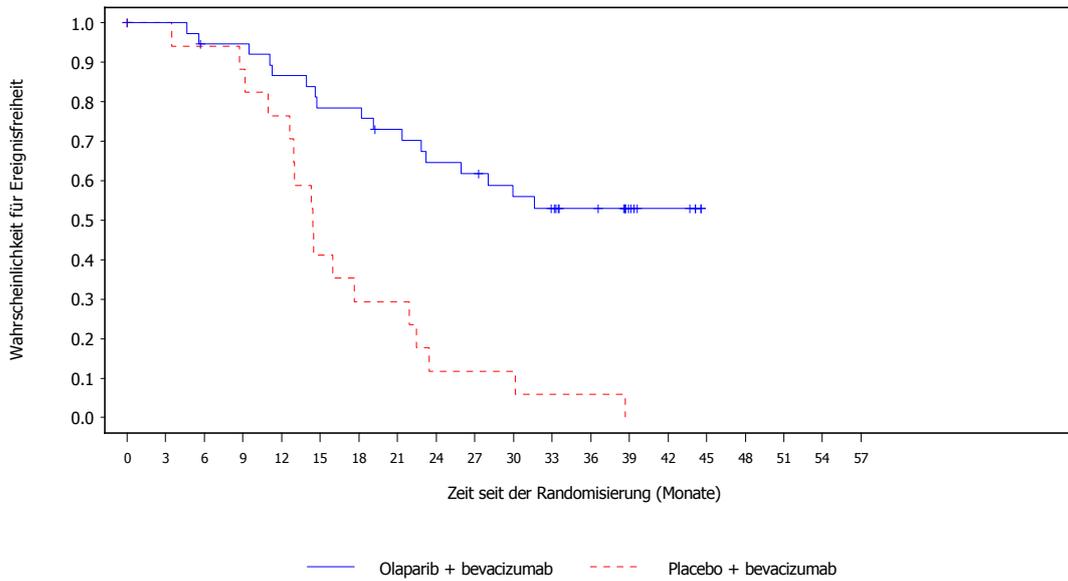
74	73	69	67	64	61	53	49	42	41	32	28	22	16	12	4	2	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
32	32	29	25	23	20	13	11	10	9	6	5	3	3	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4bae 25NOV2020:10:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.4.7 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Progressionsfreies Überleben for 1st line treatment outcome (eCRF)=NED/CR [Chemo] Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

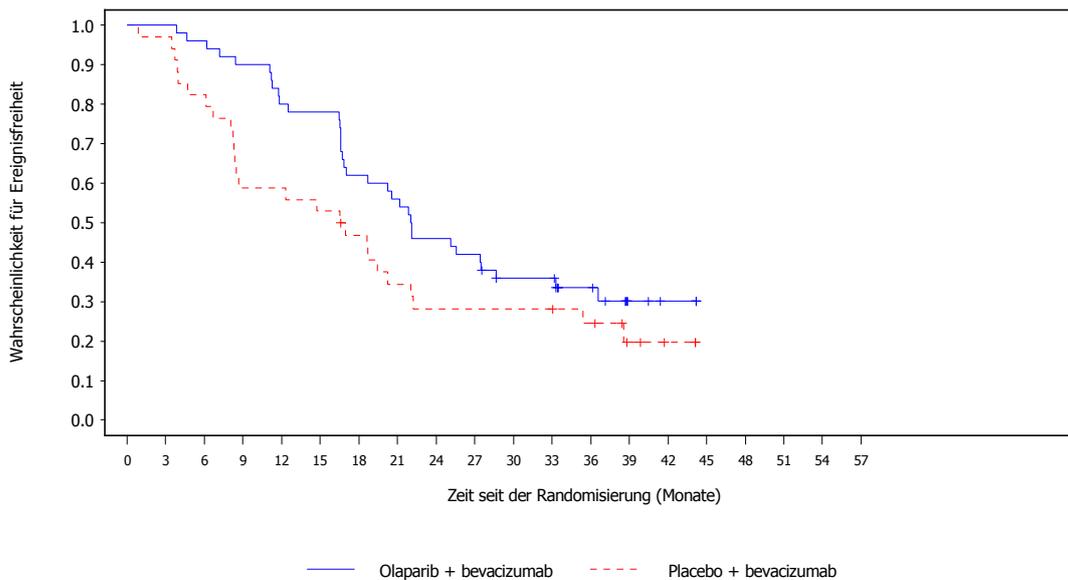
39	38	35	35	32	29	29	26	23	22	19	17	13	7	4	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
18	17	16	15	13	7	5	5	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4bag 25NOV2020:10:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.4.8 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of PROGRESSIONSFREIES ÜBERLEBEN for 1st line treatment outcome (eCRF)=PR Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

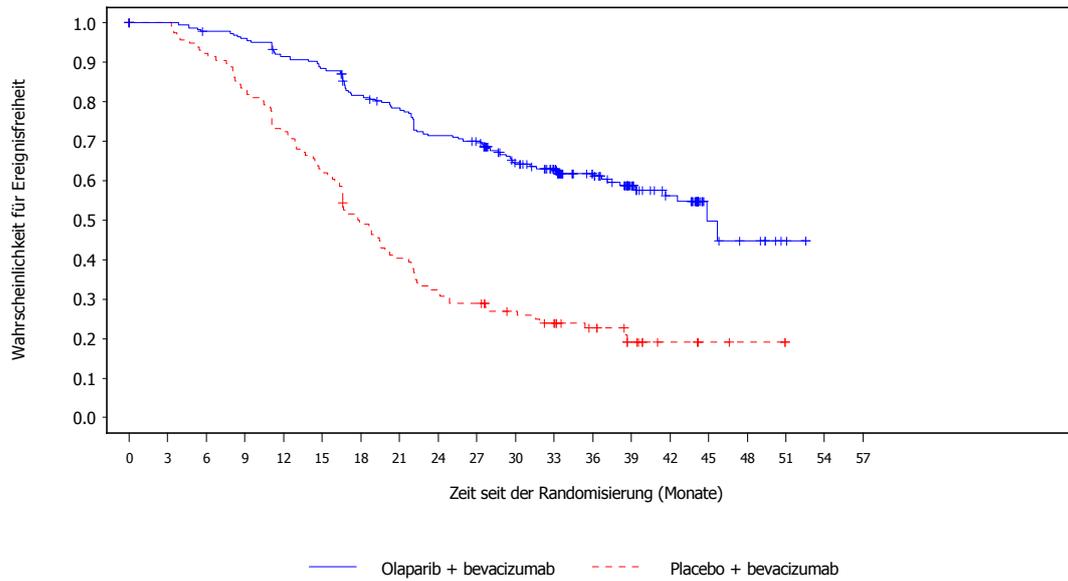
50	50	48	45	40	39	31	28	23	21	16	16	11	4	2	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
34	33	28	20	20	18	15	11	9	9	9	9	7	3	1	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4bah 25NOV2020:10:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.4.9 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Progressionsfreies Überleben for Baseline CA-125-Wert<=ULN  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

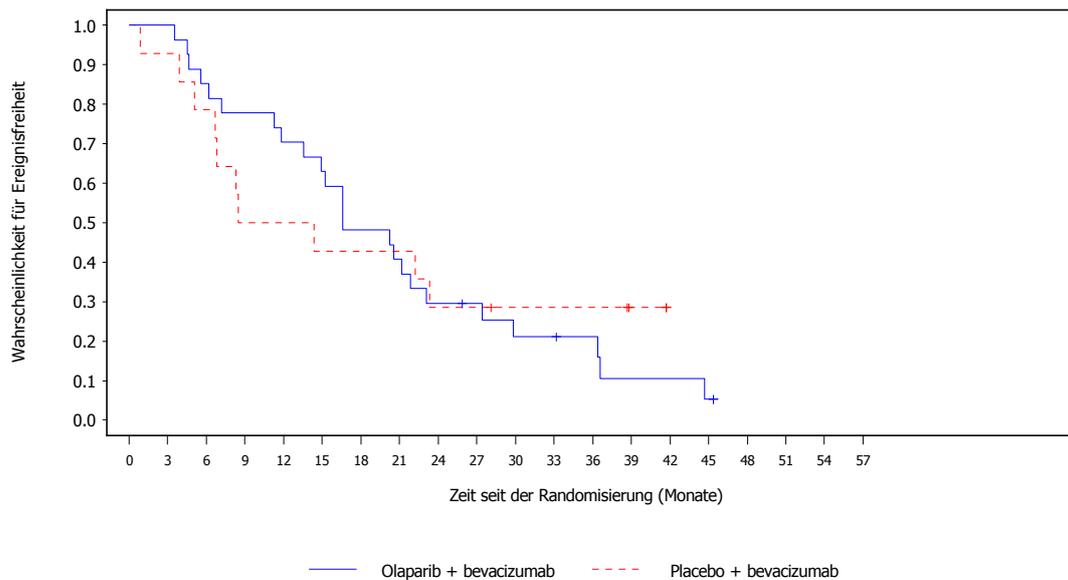
228	225	219	215	204	197	179	170	155	150	126	112	82	54	40	10	7	2	0	0	Olaparib + bevacizumab
118	116	107	96	84	73	56	46	37	33	27	23	16	9	4	2	1	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4bai 25NOV2020:10:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.4.10 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Progressionsfreies Überleben for Baseline CA-125-Wert>ULN  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

27	27	23	21	19	17	13	11	8	7	5	5	4	2	2	1	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
14	13	11	7	7	6	6	6	4	4	3	3	3	1	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4baj 25NOV2020:10:08 khcs324

**Anhang 4-G15: Subgruppenanalysen: Progressionsfreies Überleben 2**

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 1.1.3.2 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Progressionsfreies Überleben 2  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	10 (10,9)	NE [ NE; NE]	48	21 (43,8)	43,0 [33,2; NE]	0,20	[0,09; 0,41]	<0,0001*
NED/CR [IDS]	74	32 (43,2)	42,6 [32,2; NE]	38	19 (50,0)	42,2 [24,5; NE]	0,83	[0,47; 1,48]	0,5119
NED/CR [Chemo]	40	14 (35,0)	50,3 [34,6;50,3]	20	14 (70,0)	31,2 [24,5;41,3]	0,47	[0,22; 0,9999]	0,0500*
PR	49	29 (59,2)	30,5 [23,7; NE]	26	16 (61,5)	29,3 [21,0; NE]	0,92	[0,51; 1,74]	0,7962
Interaktion p-Wert	0,0061*								
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	42 (28,0)	NE [ NE; NE]	65	29 (44,6)	45,0 [32,8; NE]	0,57	[0,36; 0,93]	0,0246*
nicht tBRCAm	105	43 (41,0)	50,3 [33,4; NE]	67	41 (61,2)	32,3 [25,7;41,3]	0,60	[0,39; 0,92]	0,0196*
Interaktion p-Wert	0,9000								
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	9 (10,1)	NE [ NE; NE]	47	19 (40,4)	44,3 [33,2; NE]	0,21	[0,09; 0,45]	<0,0001*
NED/CR [IDS]	74	30 (40,5)	NE [ NE; NE]	32	16 (50,0)	42,2 [24,5; NE]	0,77	[0,42; 1,44]	0,4020
NED/CR [Chemo]	39	15 (38,5)	50,3 [26,2;50,3]	18	13 (72,2)	30,1 [16,8;41,3]	0,46	[0,22; 0,98]	0,0451*
PR	50	29 (58,0)	31,7 [28,6; NE]	34	21 (61,8)	27,5 [21,0; NE]	0,90	[0,52; 1,60]	0,7175
Interaktion p-Wert	0,0141*								
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	41 (27,9)	NE [ NE; NE]	67	30 (44,8)	45,0 [32,8; NE]	0,56	[0,35; 0,90]	0,0181*
nicht tBRCAm	108	44 (40,7)	50,3 [33,4; NE]	65	40 (61,5)	32,3 [25,7;41,3]	0,60	[0,39; 0,92]	0,0203*
Interaktion p-Wert	0,8351								
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	67 (36,2)	50,3 [50,3; NE]	98	51 (52,0)	37,3 [31,2;45,0]	0,64	[0,44; 0,92]	0,0178*
>=65 Jahre	70	18 (25,7)	NE [ NE; NE]	34	19 (55,9)	34,6 [21,0; NE]	0,38	[0,20; 0,72]	0,0034*
Interaktion p-Wert	0,1607								
FIGO Stadium									

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If &gt;=10 patients for all subgroup levels, &gt;=10 events for 1 subgroup level, &gt;0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with &gt;2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had &gt;=10 events, and &gt;0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only.

\* Interaction p-value &lt;0.05. HR &lt;1 favours olaparib. NC = not calculable.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4aab 25NOV2020:10:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 1.1.3.2 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Progressionsfreies Überleben 2  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n			n					
III	182	49 (26,9)	NE [ NE; NE]	90	39 (43,3)	43,0 [35,3; NE]	0,57	[0,38; 0,87]	0,0101*
IV	73	36 (49,3)	37,8 [28,6; NE]	42	31 (73,8)	25,6 [21,8;33,0]	0,56	[0,35; 0,91]	0,0193*
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	79 (32,2)	NE [ NE; NE]	126	67 (53,2)	35,4 [30,1;44,3]	0,54	[0,39; 0,74]	0,0002*
Japan	10	6 (60,0)	33,8 [ 9,3; NE]	6	3 (50,0)	NE [ NE; NE]	1,34	[0,35; 6,36]	0,6736
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	67 (35,3)	NE [ NE; NE]	100	51 (51,0)	37,3 [29,8;48,6]	0,64	[0,44; 0,92]	0,0164*
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	17 (27,9)	50,3 [50,3; NE]	31	19 (61,3)	35,3 [25,1;44,3]	0,37	[0,19; 0,71]	0,0032*
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	64 (28,1)	NE [ NE; NE]	118	60 (50,8)	37,9 [32,3;44,3]	0,49	[0,34; 0,69]	<0,0001*
>ULN	27	21 (77,8)	24,1 [16,3;32,2]	14	10 (71,4)	22,7 [ 9,7;45,0]	1,08	[0,52; 2,39]	0,8495
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	85 (33,3)	50,3 [50,3; NE]	132	70 (53,0)	35,4 [31,2;44,3]	0,56	[0,41; 0,77]	0,0004*
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	41 (24,7)	NE [ NE; NE]	80	36 (45,0)	43,0 [34,6;48,6]	0,49	[0,31; 0,76]	0,0019*
Kein Tumorrest	79	37 (46,8)	38,4 [29,7;50,3]	44	29 (65,9)	29,1 [21,8;37,3]	0,60	[0,37; 0,99]	0,0442*
Interaktion p-Wert									
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	36 (24,7)	NE [ NE; NE]	79	40 (50,6)	37,3 [30,1; NE]	0,41	[0,26; 0,64]	0,0001*
Intervall	99	42 (42,4)	42,6 [32,2; NE]	45	25 (55,6)	34,6 [24,5;48,6]	0,71	[0,44; 1,18]	0,1820

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only.  
\* Interaction p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. NC = not calculable.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4aab 25NOV2020:10:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 1.1.3.2 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Progressionsfreies Überleben 2  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n			n					
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	44 (27,8)	NE [ NE; NE]	77	37 (48,1)	42,2 [32,8;48,6]	0,53	[0,34; 0,82]	0,0050*
nicht tBRCAm	97	41 (42,3)	50,3 [32,2; NE]	55	33 (60,0)	30,1 [25,1;41,3]	0,61	[0,39; 0,98]	0,0390*
Interaktion p-Wert									
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	3 (13,6)	NE [ NE; NE]	7	3 (42,9)	32,8 [ 9,7; NE]	0,23	[0,04; 1,26]	0,0860
gBRCAm	66	19 (28,8)	NE [ NE; NE]	31	12 (38,7)	48,6 [35,3; NE]	0,76	[0,38; 1,62]	0,4709
Nicht BRCAm	41	17 (41,5)	50,3 [29,4; NE]	22	15 (68,2)	32,3 [18,5;41,3]	0,44	[0,22; 0,90]	0,0249*
Interaktion p-Wert									

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only.  
\* Interaction p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. NC = not calculable.

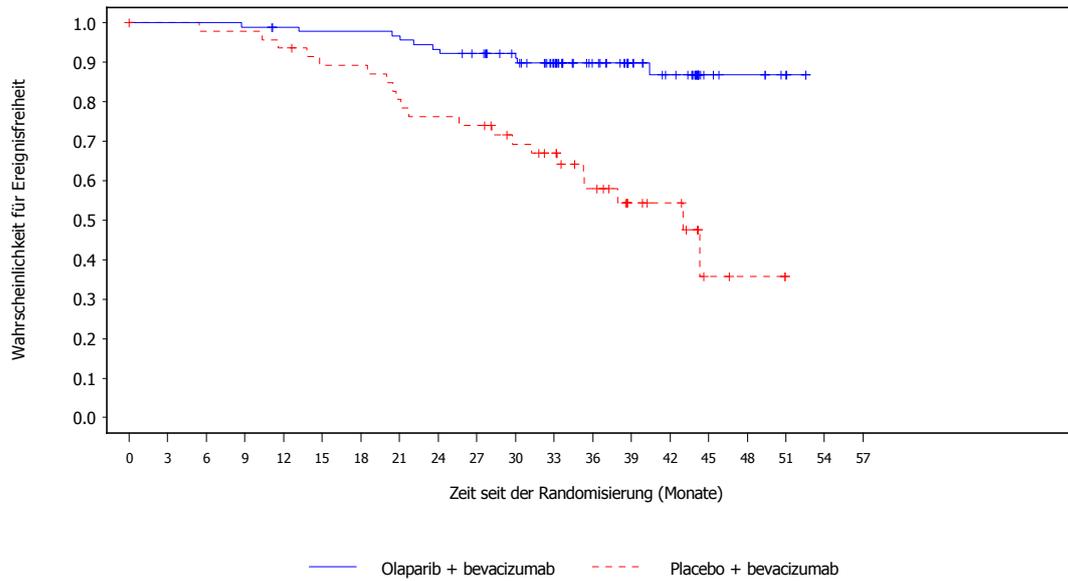
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4aab 25NOV2020:10:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.4.11 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Progressionsfreies Überleben 2 for 1st line treatment outcome (IVRS)=NED [PDS] Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

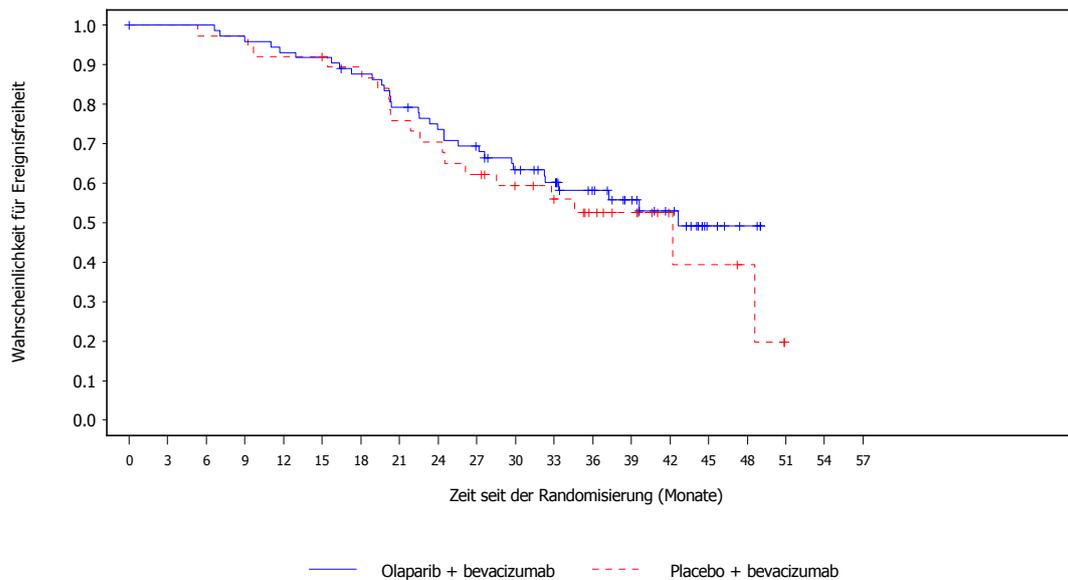
92	92	92	91	89	88	88	87	84	81	75	63	47	34	27	8	6	3	0	0	Olaparib + bevacizumab
48	47	46	46	44	41	41	37	35	34	29	26	19	11	9	2	1	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4bak 25NOV2020:10:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.4.12 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Progressionsfreies Überleben 2 for 1st line treatment outcome (IVRS)=NED/CR [IDS] Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

74	73	73	70	68	67	63	57	52	48	41	36	27	21	15	5	2	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
38	38	37	37	35	34	33	28	26	23	19	17	12	9	4	3	2	0	0	0	Placebo + bevacizumab

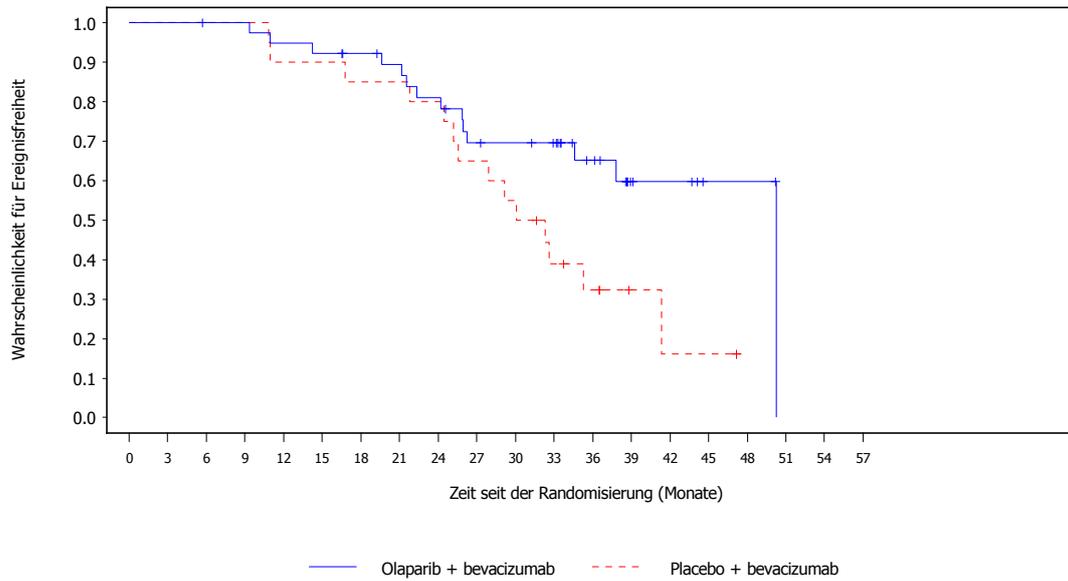
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4ba1 25NOV2020:10:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.4.13 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Progressionsfreies Überleben 2 for 1st line treatment outcome (IVRS)=NED/CR [Chemo] Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

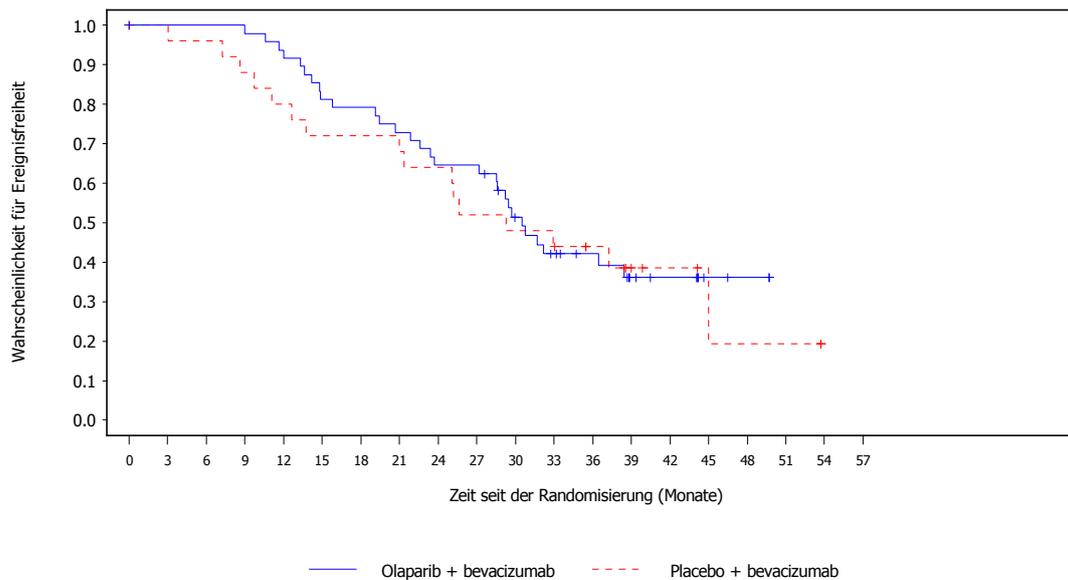
40	40	39	39	37	36	34	32	29	24	23	21	14	6	5	2	2	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
20	20	20	20	18	18	17	17	16	13	11	7	5	2	1	1	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4bam 25NOV2020:10:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.4.14 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Progressionsfreies Überleben 2 for 1st line treatment outcome (IVRS)=PR Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

49	48	48	47	45	39	38	35	31	31	22	17	14	9	7	2	1	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
26	25	24	22	20	18	18	17	16	13	12	11	8	4	3	2	1	1	0	0	Placebo + bevacizumab

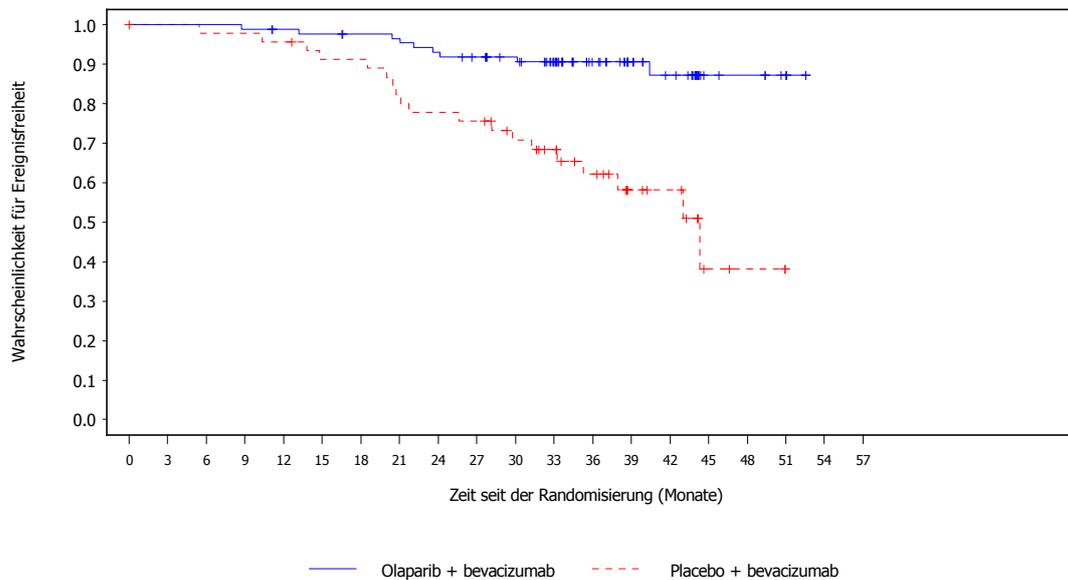
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4bam 25NOV2020:10:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.4.15 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Progressionsfreies Überleben 2 for 1st line treatment outcome (eCRF)=NED [PDS] Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

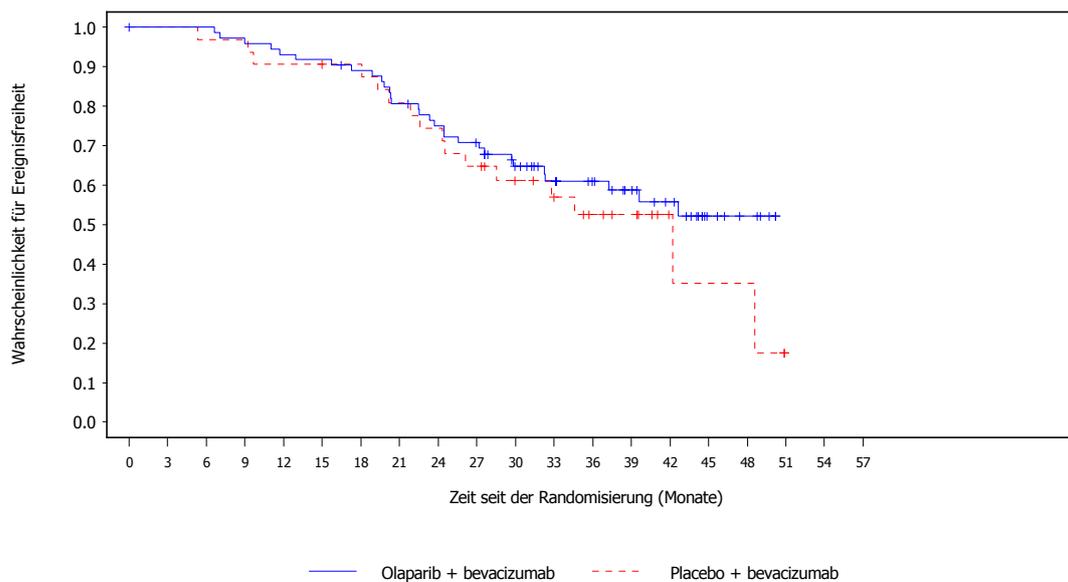
89	89	89	88	86	85	83	82	79	76	72	62	44	32	26	7	6	3	0	0	Olaparib + bevacizumab
47	46	45	45	44	41	41	37	35	34	29	25	19	11	9	2	1	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4bao 25NOV2020:10:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.4.16 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Progressionsfreies Überleben 2 for 1st line treatment outcome (eCRF)=NED/CR [IDS] Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

74	73	73	70	68	67	64	58	53	49	40	33	27	22	17	7	4	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
32	32	31	31	29	28	28	25	23	20	16	14	10	8	3	2	2	0	0	0	Placebo + bevacizumab

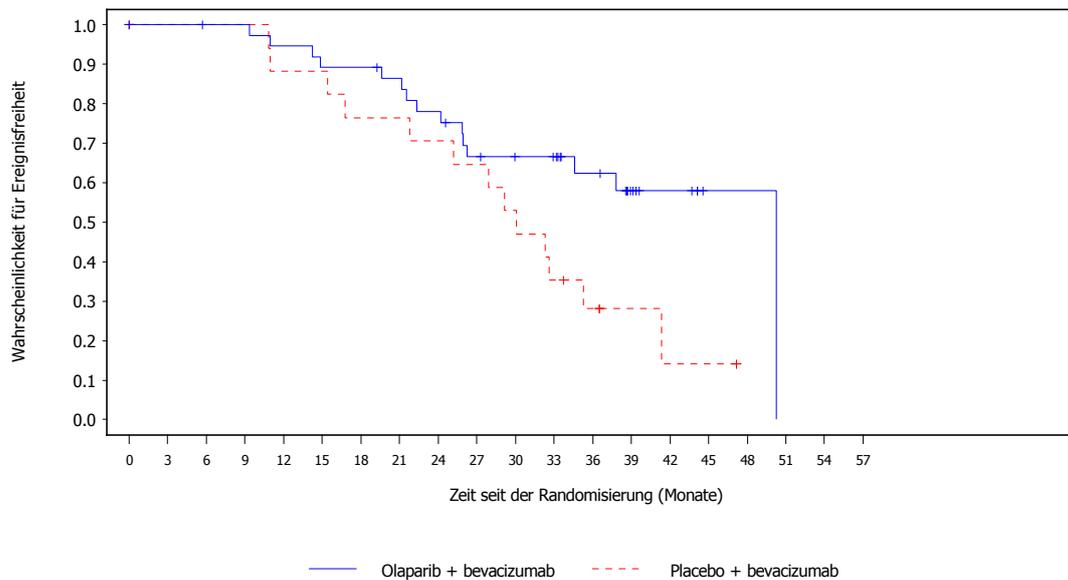
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4bap 25NOV2020:10:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.4.17 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Progressionsfreies Überleben 2 for 1st line treatment outcome (eCRF)=NED/CR [Chemo] Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

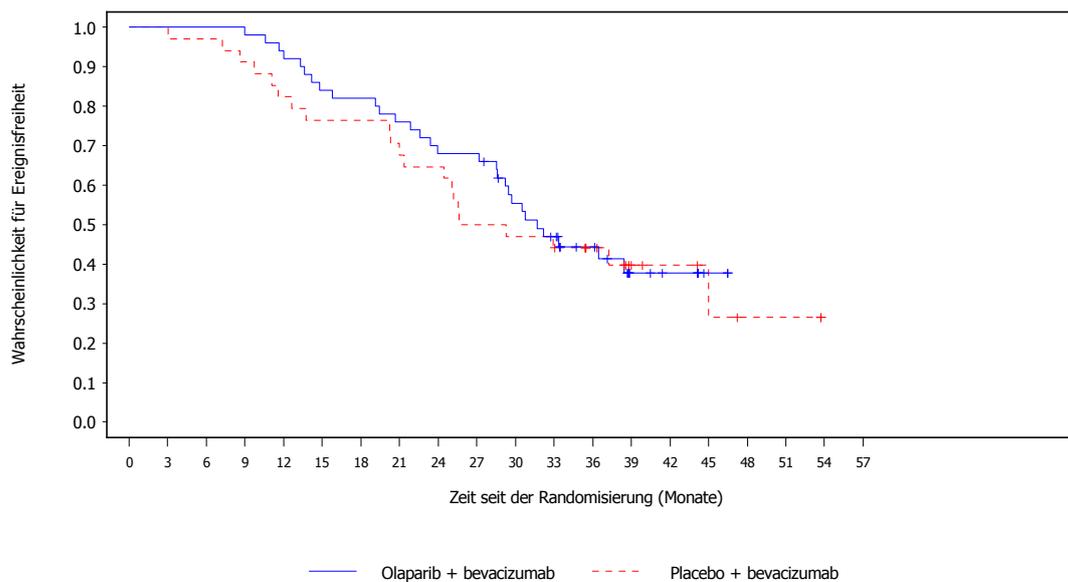
39	38	37	37	35	33	33	31	28	23	21	20	15	8	5	1	1	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
18	17	17	17	15	15	13	13	12	11	9	6	4	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4baq 25NOV2020:10:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.4.18 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Progressionsfreies Überleben 2 for 1st line treatment outcome (eCRF)=PR Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

50	50	50	49	47	42	41	38	34	34	26	21	15	7	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
34	34	33	31	28	26	26	23	22	17	16	15	11	5	4	3	1	1	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4bar 25NOV2020:10:08 khcs324

**Anhang 4-G16: Subgruppenanalysen: Zeit bis zur ersten Folgetherapie**

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 1.1.3.3 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Zeit bis zur ersten nachfolgenden Krebstherapie od. Tod  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	21 (22,8)	NE [ NE; NE]	48	34 (70,8)	21,2 [17,1;25,2]	0,18	[0,11; 0,32]	<0,0001*
NED/CR [IDS]	74	44 (59,5)	29,7 [22,8;40,4]	38	29 (76,3)	18,4 [15,0;23,1]	0,54	[0,34; 0,88]	0,0136*
NED/CR [Chemo]	40	17 (42,5)	NE [ NE; NE]	20	19 (95,0)	14,9 [10,5;22,6]	0,23	[0,12; 0,45]	<0,0001*
PR	49	36 (73,5)	23,2 [17,7;27,9]	26	20 (76,9)	15,7 [ 8,8;22,1]	0,63	[0,37; 1,11]	0,1089
Interaktion p-Wert									
0,0020*									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	64 (42,7)	NE [ NE; NE]	65	46 (70,8)	20,4 [14,9;23,1]	0,37	[0,25; 0,55]	<0,0001*
nicht tBRCAm	105	54 (51,4)	32,8 [24,1; NE]	67	56 (83,6)	18,0 [14,8;20,1]	0,40	[0,27; 0,58]	<0,0001*
Interaktion p-Wert									
0,8076									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	21 (23,6)	NE [ NE; NE]	47	33 (70,2)	21,5 [17,1;27,8]	0,20	[0,11; 0,34]	<0,0001*
NED/CR [IDS]	74	43 (58,1)	35,4 [23,1;40,5]	32	25 (78,1)	17,7 [14,4;23,1]	0,49	[0,30; 0,81]	0,0063*
NED/CR [Chemo]	39	18 (46,2)	NE [ NE; NE]	18	17 (94,4)	14,9 [10,5;20,3]	0,22	[0,11; 0,42]	<0,0001*
PR	50	34 (68,0)	23,8 [17,8;30,8]	34	26 (76,5)	19,0 [ 9,5;22,1]	0,64	[0,39; 1,08]	0,0941
Interaktion p-Wert									
0,0036*									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	63 (42,9)	NE [ NE; NE]	67	48 (71,6)	20,0 [14,9;22,5]	0,36	[0,25; 0,53]	<0,0001*
nicht tBRCAm	108	55 (50,9)	35,4 [24,8; NE]	65	54 (83,1)	18,4 [14,8;20,3]	0,40	[0,28; 0,59]	<0,0001*
Interaktion p-Wert									
0,6880									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	93 (50,3)	38,4 [32,4; NE]	98	76 (77,6)	18,5 [14,9;21,7]	0,42	[0,31; 0,57]	<0,0001*
>=65 Jahre	70	25 (35,7)	NE [ NE; NE]	34	26 (76,5)	19,1 [10,9;20,6]	0,26	[0,15; 0,45]	<0,0001*
Interaktion p-Wert									
0,1265									
FIGO Stadium									
III	182	76 (41,8)	NE [ NE; NE]	90	66 (73,3)	20,4 [18,5;23,1]	0,38	[0,27; 0,53]	<0,0001*

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If &gt;=10 patients for all subgroup levels, &gt;=10 events for 1 subgroup level, &gt;0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with &gt;2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had &gt;=10 events, and &gt;0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only.

\* Interaction p-value &lt;0,05. HR &lt;1 favours olaparib. NC = not calculable.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4aac 25NOV2020:10:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 1.1.3.3 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Zeit bis zur ersten nachfolgenden Krebstherapie od. Tod Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis	[a]	n	Ereignis	[a]			
IV	73	42 (57,5)	28,6 [22,8; NE]	42	36 (85,7)	13,9 [10,9;15,4]	0,34	[0,22; 0,54]	<0,0001*
Interaktion p-Wert	0,7236								
Region									
Europa	245	111 (45,3)	42,2 [36,1; NE]	126	97 (77,0)	18,5 [15,4;20,5]	0,36	[0,27; 0,47]	<0,0001*
Japan	10	7 (70,0)	23,9 [ 6,3; NE]	6	5 (83,3)	21,5 [12,0; NE]	0,73	[0,23; 2,48]	0,5997
Interaktion p-Wert	0,2329								
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	88 (46,3)	43,0 [32,4; NE]	100	76 (76,0)	19,7 [15,7;21,2]	0,40	[0,29; 0,55]	<0,0001*
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	28 (45,9)	42,2 [35,2; NE]	31	26 (83,9)	17,5 [10,5;22,5]	0,27	[0,16; 0,46]	<0,0001*
Interaktion p-Wert	0,2005								
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	94 (41,2)	NE [ NE; NE]	118	90 (76,3)	19,7 [17,1;21,0]	0,33	[0,24; 0,44]	<0,0001*
>ULN	27	24 (88,9)	19,1 [12,4;24,1]	14	12 (85,7)	10,5 [ 7,3;25,2]	0,84	[0,43; 1,74]	0,6298
Interaktion p-Wert	0,0112*								
Histologisches Grading									
High grade	255	118 (46,3)	42,2 [35,4; NE]	132	102 (77,3)	18,8 [16,1;20,5]	0,37	[0,28; 0,49]	<0,0001*
Interaktion p-Wert	NC								
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	66 (39,8)	NE [ NE; NE]	80	59 (73,8)	20,1 [17,3;23,1]	0,34	[0,24; 0,49]	<0,0001*
Kein Tumorrest	79	43 (54,4)	31,6 [25,3; NE]	44	35 (79,5)	14,9 [10,8;20,3]	0,42	[0,27; 0,66]	0,0002*
Interaktion p-Wert	0,4662								
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	52 (35,6)	NE [ NE; NE]	79	58 (73,4)	20,1 [14,9;22,2]	0,29	[0,20; 0,42]	<0,0001*
Intervall	99	57 (57,6)	35,4 [23,5;40,4]	45	36 (80,0)	17,6 [14,4;20,3]	0,49	[0,32; 0,75]	0,0012*
Interaktion p-Wert	0,0590								

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only.  
 \* Interaction p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. NC = not calculable.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4aac 25NOV2020:10:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 1.1.3.3 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Zeit bis zur ersten nachfolgenden Krebstherapie od. Tod Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis	[a]	n	Ereignis	[a]			
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	67 (42,4)	43,0 [37,0; NE]	77	58 (75,3)	19,2 [14,9;22,1]	0,33	[0,23; 0,47]	<0,0001*
nicht tBRCAm	97	51 (52,6)	31,6 [23,5; NE]	55	44 (80,0)	18,8 [14,8;20,3]	0,45	[0,30; 0,68]	0,0002*
Interaktion p-Wert	0,2461								
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	6 (27,3)	NE [ NE; NE]	7	6 (85,7)	16,1 [ 6,9;23,1]	0,13	[0,04; 0,41]	0,0010*
gBRCAm	66	27 (40,9)	NE [ NE; NE]	31	22 (71,0)	22,5 [13,9;33,9]	0,41	[0,23; 0,72]	0,0025*
Nicht BRCAm	41	21 (51,2)	42,2 [21,9; NE]	22	20 (90,9)	17,7 [10,8;21,9]	0,29	[0,15; 0,54]	0,0001*
Interaktion p-Wert	0,2005								

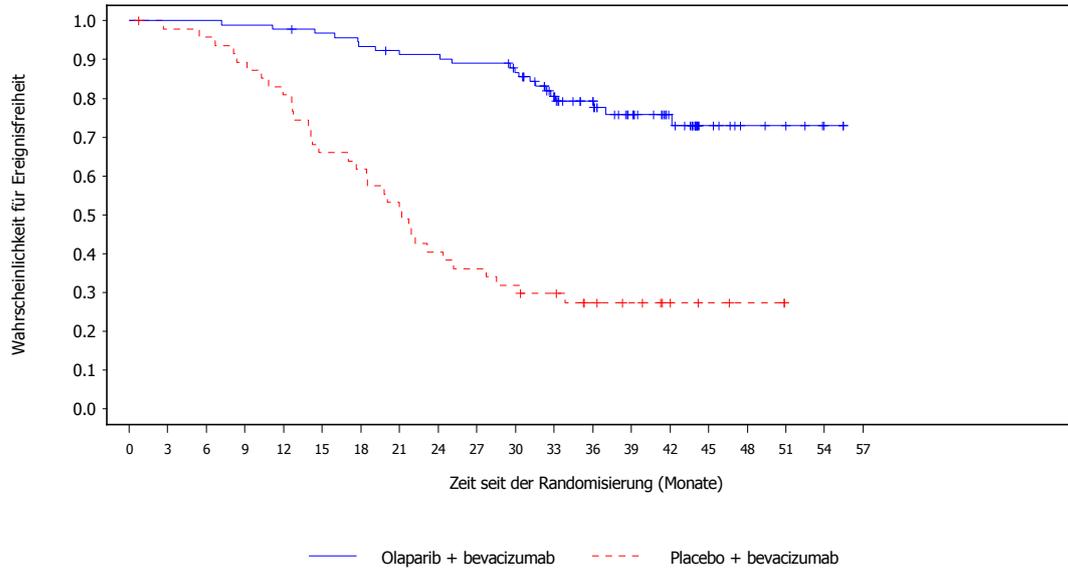
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only.  
 \* Interaction p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. NC = not calculable.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4aac 25NOV2020:10:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.4.19 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Zeit bis zur ersten nachfolgenden Krebstherapie od. Tod for 1st line treatment outcome (IVRS)=NED [PDS]  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

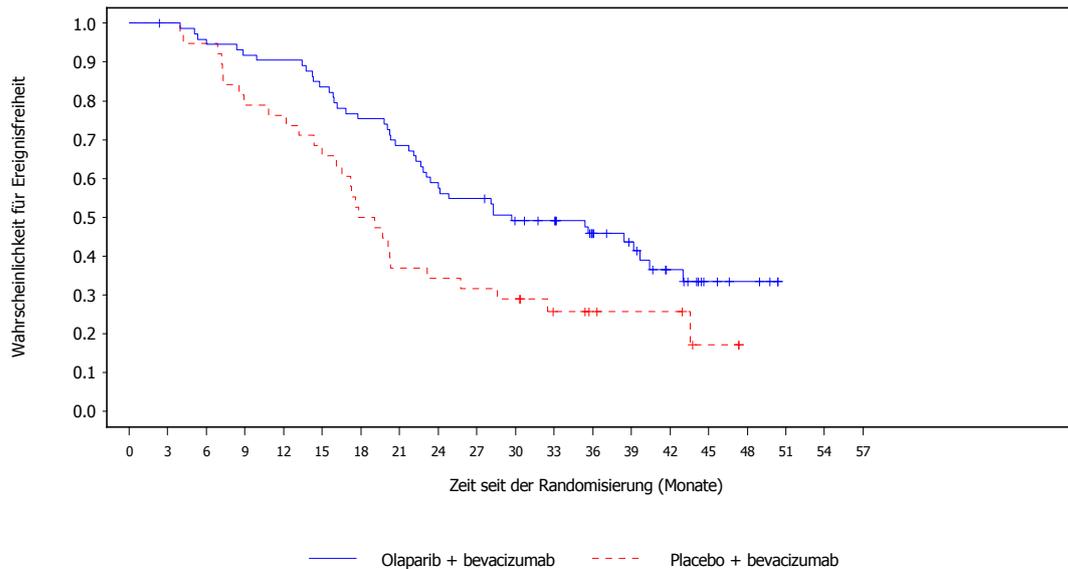
92	92	92	91	90	88	85	82	82	80	76	61	51	38	27	11	6	4	1	0	Olaparib + bevacizumab
48	46	45	42	38	31	29	24	19	17	15	13	9	7	4	2	1	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4bas 25NOV2020:10:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.4.20 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Zeit bis zur ersten nachfolgenden Krebstherapie od. Tod for 1st line treatment outcome (IVRS)=NED/CR [IDS]  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

74	73	70	67	66	61	55	50	43	40	34	32	23	19	12	5	3	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
38	38	36	30	29	25	19	14	13	12	11	7	5	4	4	1	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

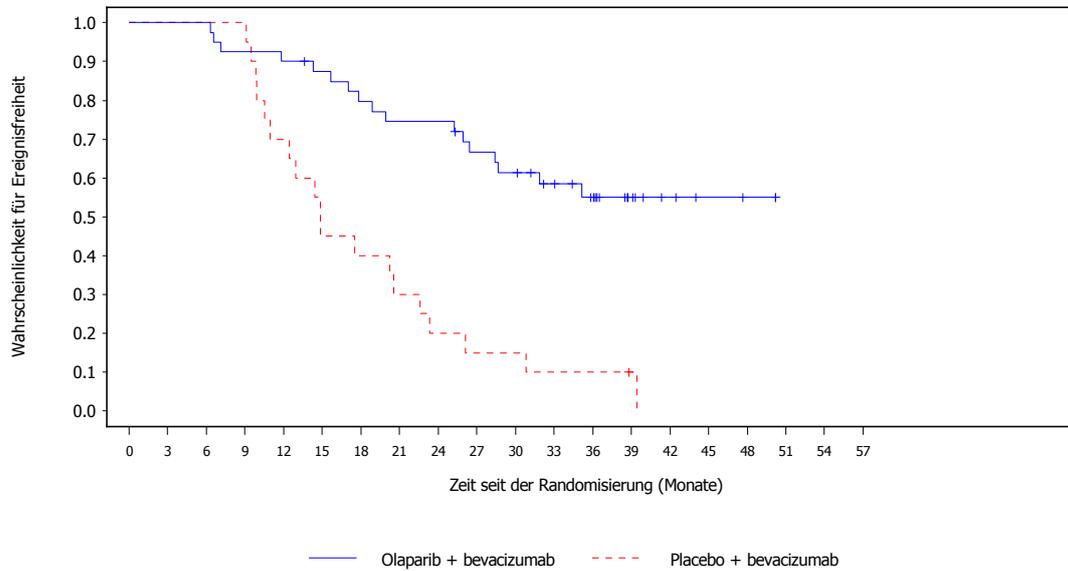
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4bat 25NOV2020:10:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.4.21 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Zeit bis zur ersten nachfolgenden Krebstherapie od. Tod for 1st line treatment outcome (IVRS)=NED/CR [Chemo] Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

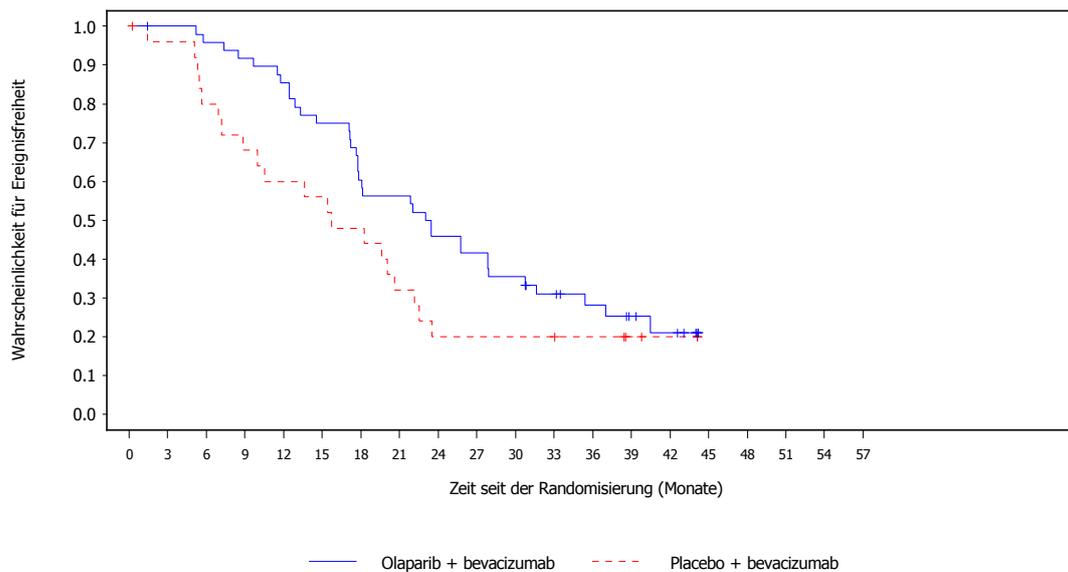
40	40	40	37	36	34	31	29	29	25	23	19	15	8	4	2	1	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
20	20	20	20	14	9	8	6	4	3	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4bau 25NOV2020:10:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.4.22 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Zeit bis zur ersten nachfolgenden Krebstherapie od. Tod for 1st line treatment outcome (IVRS)=PR Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

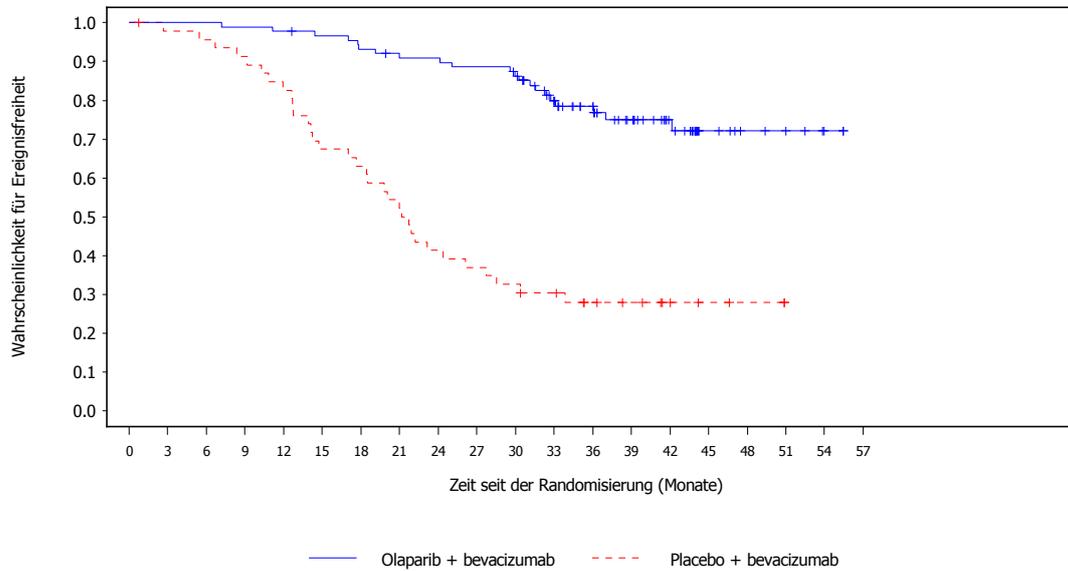
49	48	46	44	41	36	29	27	22	20	17	13	10	7	5	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
26	24	20	17	15	14	12	8	5	5	5	5	4	2	1	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4bau 25NOV2020:10:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.4.23 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Zeit bis zur ersten nachfolgenden Krebstherapie od. Tod for 1st line treatment outcome (eCRF)=NED [PDS]  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

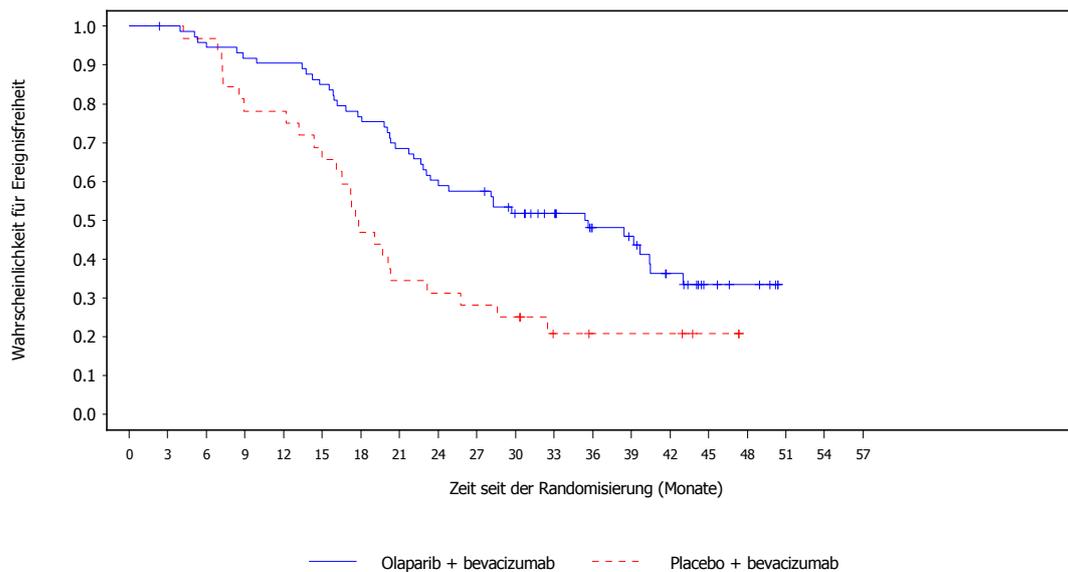
89	89	89	88	87	85	82	79	79	77	74	59	49	37	26	10	6	4	1	0	0	Olaparib + bevacizumab
47	45	44	42	38	31	29	24	19	17	15	13	9	7	4	2	1	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4baw 25NOV2020:10:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.4.24 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Zeit bis zur ersten nachfolgenden Krebstherapie od. Tod for 1st line treatment outcome (eCRF)=NED/CR [IDS]  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

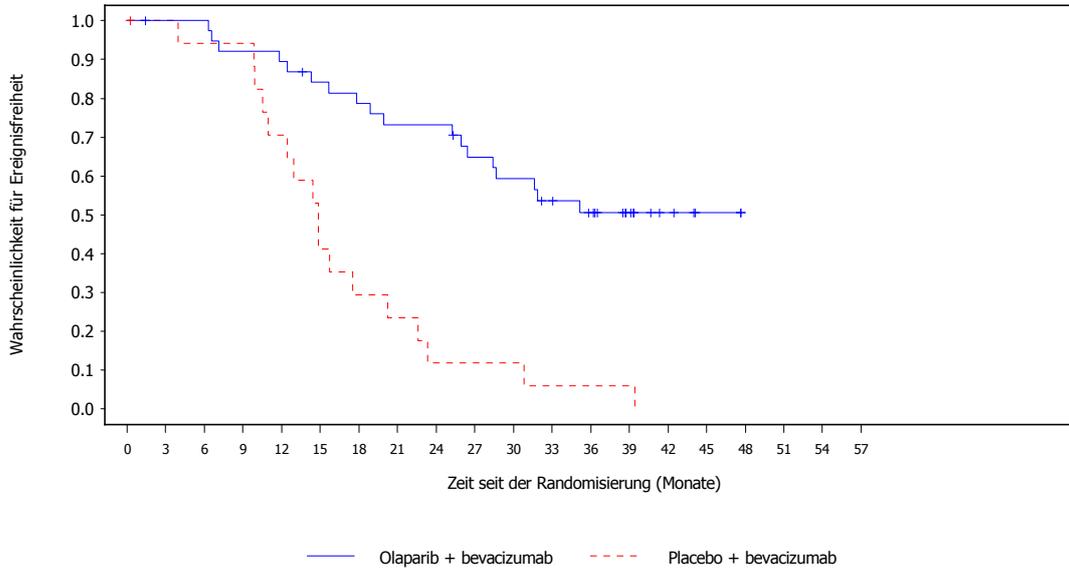
74	73	70	67	66	62	56	50	44	42	35	30	22	20	13	6	4	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
32	32	31	25	25	21	15	11	10	9	8	4	3	3	3	1	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4bax 25NOV2020:10:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.4.25 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Zeit bis zur ersten nachfolgenden Krebstherapie od. Tod for 1st line treatment outcome (eCRF)=NED/CR [Chemo] Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

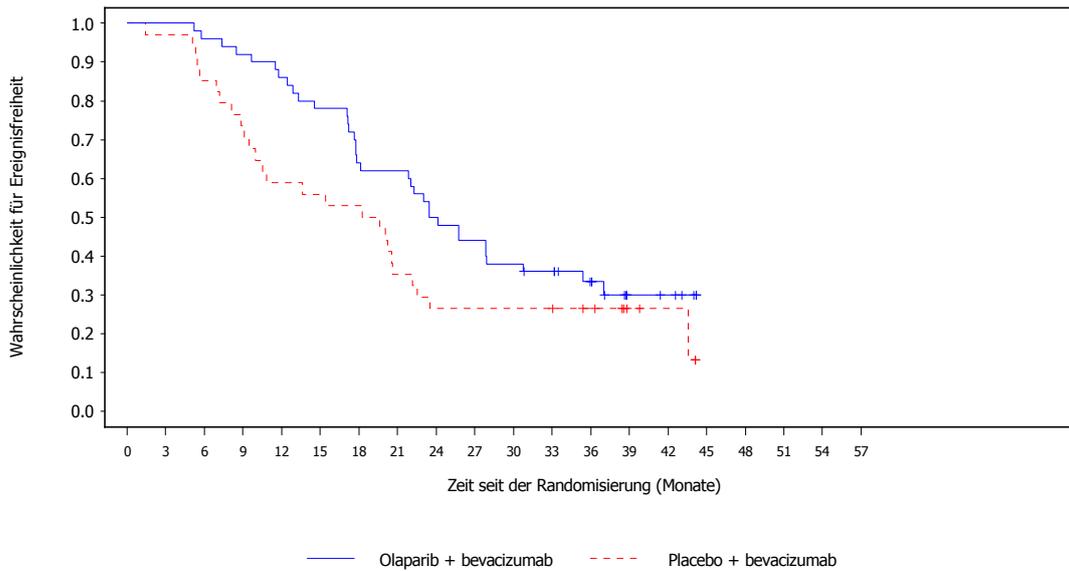
39	38	38	35	34	31	29	27	27	23	21	18	15	9	4	1	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
18	17	16	16	12	7	5	4	2	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4baz 25NOV2020:10:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.4.26 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Zeit bis zur ersten nachfolgenden Krebstherapie od. Tod for 1st line treatment outcome (eCRF)=PR Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

50	50	48	46	43	39	32	31	25	22	19	17	12	5	4	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
34	33	29	25	20	19	18	12	9	9	9	9	7	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

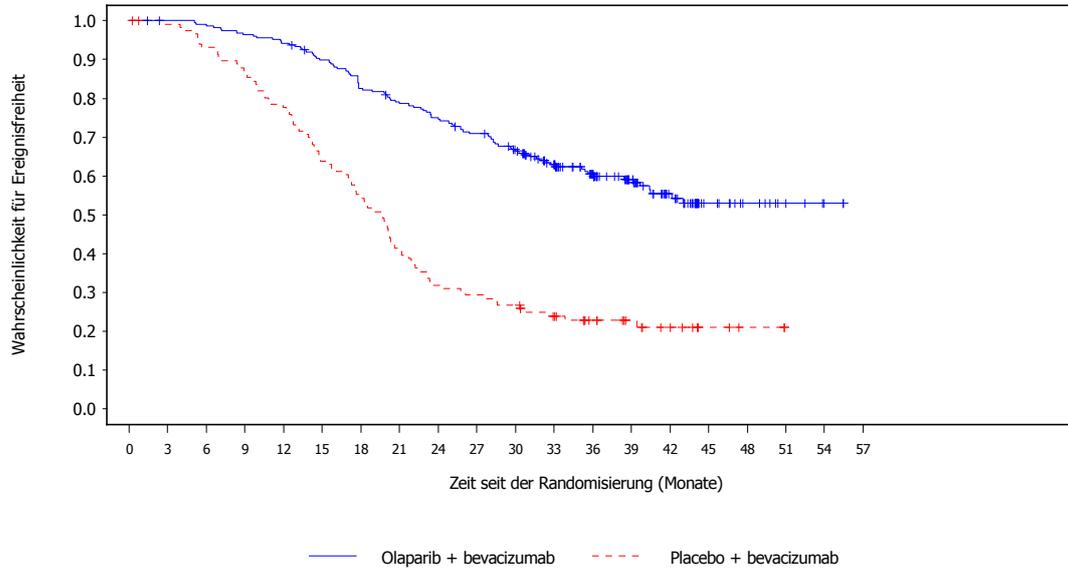
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4baz 25NOV2020:10:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.4.27 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Zeit bis zur ersten nachfolgenden Krebstherapie od. Tod for Baseline CA-125-Wert<=ULN Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

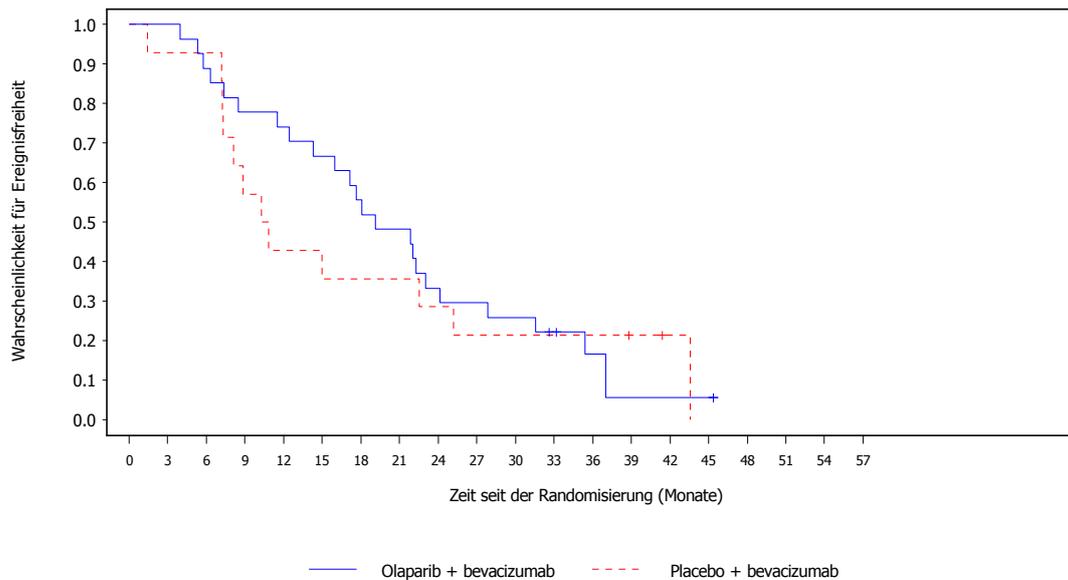
228	226	224	218	213	201	185	175	167	157	143	120	96	71	47	17	10	4	1	0	0	Olaparib + bevacizumab	
118	115	108	101	90	74	63	47	37	34	31	24	17	12	8	3	1	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4bba 25NOV2020:10:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.4.28 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Zeit bis zur ersten nachfolgenden Krebstherapie od. Tod for Baseline CA-125-Wert>ULN Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

27	27	24	21	20	18	15	13	9	8	7	5	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
14	13	13	8	6	5	5	5	4	3	3	3	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4bbb 25NOV2020:10:08 khcs324

**Anhang 4-G17: Subgruppenanalysen: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie**

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 1.1.3.4 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Zeit bis zur zweiten nachfolgenden Krebstherapie od. Tod Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	9 (9,8)	NE [ NE; NE]	48	23 (47,9)	39,1 [28,6; NE]	0,15	[0,07; 0,32]	<0,0001*
NED/CR [IDS]	74	31 (41,9)	45,3 [33,8; NE]	38	21 (55,3)	35,3 [24,9;51,0]	0,67	[0,39; 1,19]	0,1672
NED/CR [Chemo]	40	12 (30,0)	NE [ NE; NE]	20	14 (70,0)	29,8 [24,6;41,4]	0,35	[0,16; 0,77]	0,0089*
PR	49	29 (59,2)	31,5 [25,6;39,2]	26	15 (57,7)	29,9 [21,4; NE]	0,96	[0,52; 1,85]	0,9077
Interaktion p-Wert									
0,0010*									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	41 (27,3)	NE [ NE; NE]	65	31 (47,7)	45,2 [28,6; NE]	0,48	[0,30; 0,78]	0,0029*
nicht tBRCAm	105	40 (38,1)	NE [ NE; NE]	67	42 (62,7)	31,2 [25,2;36,0]	0,52	[0,33; 0,80]	0,0032*
Interaktion p-Wert									
0,8292									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	8 (9,0)	NE [ NE; NE]	47	21 (44,7)	45,2 [29,5; NE]	0,15	[0,06; 0,34]	<0,0001*
NED/CR [IDS]	74	29 (39,2)	NE [ NE; NE]	32	18 (56,3)	35,3 [24,9;51,0]	0,62	[0,35; 1,14]	0,1238
NED/CR [Chemo]	39	13 (33,3)	NE [ NE; NE]	18	13 (72,2)	29,2 [18,9;35,3]	0,36	[0,16; 0,78]	0,0102*
PR	50	29 (58,0)	33,8 [28,8; NE]	34	20 (58,8)	28,4 [21,4; NE]	0,92	[0,52; 1,64]	0,7629
Interaktion p-Wert									
0,0022*									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	40 (27,2)	NE [ NE; NE]	67	32 (47,8)	45,2 [28,6; NE]	0,47	[0,30; 0,76]	0,0020*
nicht tBRCAm	108	41 (38,0)	NE [ NE; NE]	65	41 (63,1)	31,2 [25,2;36,0]	0,52	[0,34; 0,80]	0,0034*
Interaktion p-Wert									
0,7679									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	63 (34,1)	NE [ NE; NE]	98	55 (56,1)	34,2 [27,0;45,2]	0,51	[0,36; 0,74]	0,0004*
>=65 Jahre	70	18 (25,7)	NE [ NE; NE]	34	18 (52,9)	39,1 [25,1; NE]	0,40	[0,20; 0,76]	0,0063*
Interaktion p-Wert									
0,4985									
FIGO Stadium									
III	182	46 (25,3)	NE [ NE; NE]	90	43 (47,8)	42,7 [34,0;51,0]	0,45	[0,30; 0,69]	0,0002*

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If &gt;=10 patients for all subgroup levels, &gt;=10 events for 1 subgroup level, &gt;0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with &gt;2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had &gt;=10 events, and &gt;0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only.

\* Interaction p-value &lt;0.05. HR &lt;1 favours olaparib. NC = not calculable.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4aad 25NOV2020:10:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 1.1.3.4 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Zeit bis zur zweiten nachfolgenden Krebstherapie od. Tod Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis	[a]	n	Ereignis	[a]			
IV	73	35 (47,9)	38,8 [30,3; NE]	42	30 (71,4)	26,8 [22,0;33,6]	0,53	[0,33; 0,88]	0,0133*
Interaktion p-Wert	0,6075								
Region									
Europa	245	75 (30,6)	NE [ NE; NE]	126	68 (54,0)	35,5 [29,2;45,2]	0,47	[0,34; 0,66]	<0,0001*
Japan	10	6 (60,0)	35,6 [ 7,0; NE]	6	5 (83,3)	26,9 [20,2; NE]	0,65	[0,20; 2,27]	0,4846
Interaktion p-Wert	0,6082								
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	63 (33,2)	NE [ NE; NE]	100	54 (54,0)	35,3 [29,2;45,2]	0,54	[0,37; 0,77]	0,0010*
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	16 (26,2)	NE [ NE; NE]	31	19 (61,3)	28,4 [23,2;45,8]	0,32	[0,16; 0,62]	0,0008*
Interaktion p-Wert	0,1710								
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	59 (25,9)	NE [ NE; NE]	118	62 (52,5)	35,5 [29,9;45,2]	0,40	[0,28; 0,58]	<0,0001*
>ULN	27	22 (81,5)	27,7 [17,1;33,8]	14	11 (78,6)	24,1 [11,8;45,8]	1,03	[0,51; 2,20]	0,9410
Interaktion p-Wert	0,0204*								
Histologisches Grading									
High grade	255	81 (31,8)	NE [ NE; NE]	132	73 (55,3)	35,3 [28,6;42,7]	0,48	[0,35; 0,66]	<0,0001*
Interaktion p-Wert	NC								
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	39 (23,5)	NE [ NE; NE]	80	40 (50,0)	39,1 [31,2;51,0]	0,39	[0,25; 0,61]	<0,0001*
Kein Tumorrest	79	35 (44,3)	NE [ NE; NE]	44	29 (65,9)	26,5 [21,4;38,0]	0,53	[0,32; 0,87]	0,0124*
Interaktion p-Wert	0,3683								
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	33 (22,6)	NE [ NE; NE]	79	42 (53,2)	35,5 [29,2; NE]	0,33	[0,21; 0,52]	<0,0001*
Intervall	99	41 (41,4)	45,3 [33,8; NE]	45	27 (60,0)	32,9 [24,9;51,0]	0,60	[0,37; 0,99]	0,0437*
Interaktion p-Wert	0,0801								

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only.  
 \* Interaction p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. NC = not calculable.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4aad 25NOV2020:10:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 1.1.3.4 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Zeit bis zur zweiten nachfolgenden Krebstherapie od. Tod Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis	[a]	n	Ereignis	[a]			
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	43 (27,2)	NE [ NE; NE]	77	40 (51,9)	38,0 [28,6;51,0]	0,43	[0,28; 0,67]	0,0002*
nicht tBRCAm	97	38 (39,2)	NE [ NE; NE]	55	33 (60,0)	30,4 [25,1;39,1]	0,56	[0,35; 0,90]	0,0165*
Interaktion p-Wert	0,4300								
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	3 (13,6)	NE [ NE; NE]	7	5 (71,4)	24,9 [12,0; NE]	0,11	[0,02; 0,44]	0,0025*
gBRCAm	66	19 (28,8)	NE [ NE; NE]	31	14 (45,2)	45,8 [26,8;51,0]	0,58	[0,29; 1,17]	0,1241
Nicht BRCAm	41	16 (39,0)	NE [ NE; NE]	22	14 (63,6)	32,8 [20,2;41,4]	0,44	[0,21; 0,91]	0,0281*
Interaktion p-Wert	0,1106								

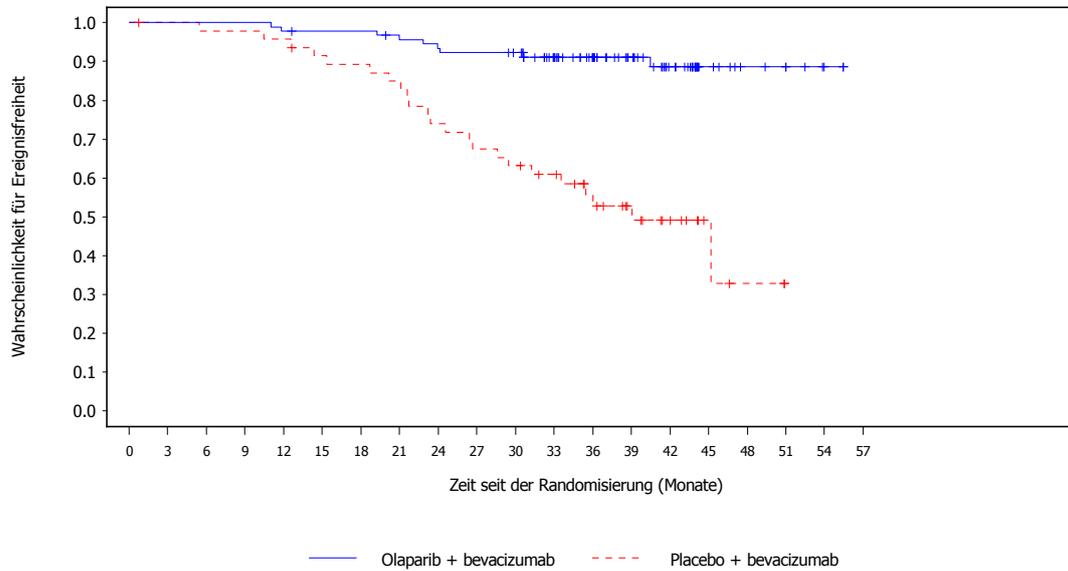
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only.  
 \* Interaction p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. NC = not calculable.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4aad 25NOV2020:10:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.4.29 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Zeit bis zur zweiten nachfolgenden Krebstherapie od. Tod for 1st line treatment outcome (IVRS)=NED [PDS]  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

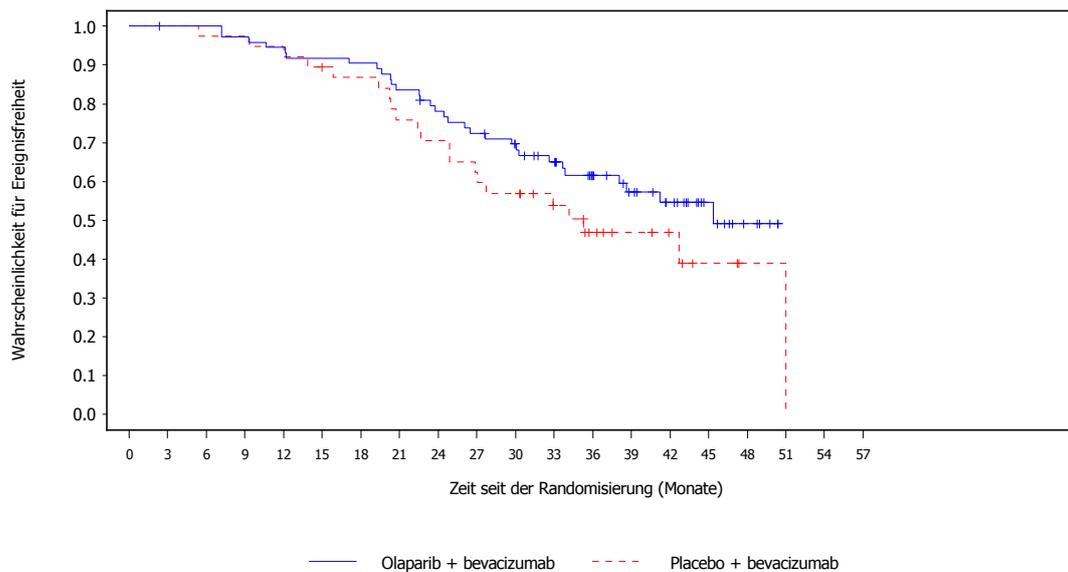
92	92	92	92	90	89	89	86	84	83	81	67	55	42	29	12	7	5	1	0	Olaparib + bevacizumab
48	47	46	46	45	42	41	39	34	31	29	26	20	14	9	3	1	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4bbc 25NOV2020:10:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.4.30 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Zeit bis zur zweiten nachfolgenden Krebstherapie od. Tod for 1st line treatment outcome (IVRS)=NED/CR [IDS]  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

74	73	73	71	69	67	66	61	56	52	47	41	31	25	19	10	4	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
38	38	37	37	35	33	32	28	26	23	21	16	11	8	6	3	1	0	0	0	Placebo + bevacizumab

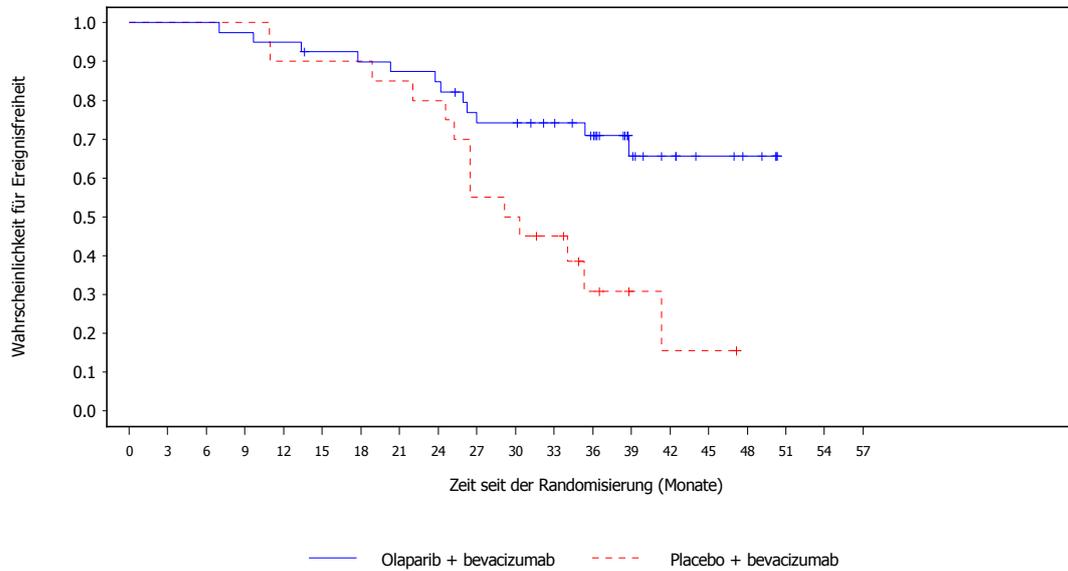
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4bbd 25NOV2020:10:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.4.31 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Zeit bis zur zweiten nachfolgenden Krebstherapie od. Tod for 1st line treatment outcome (IVRS)=NED/CR [Chemo] Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

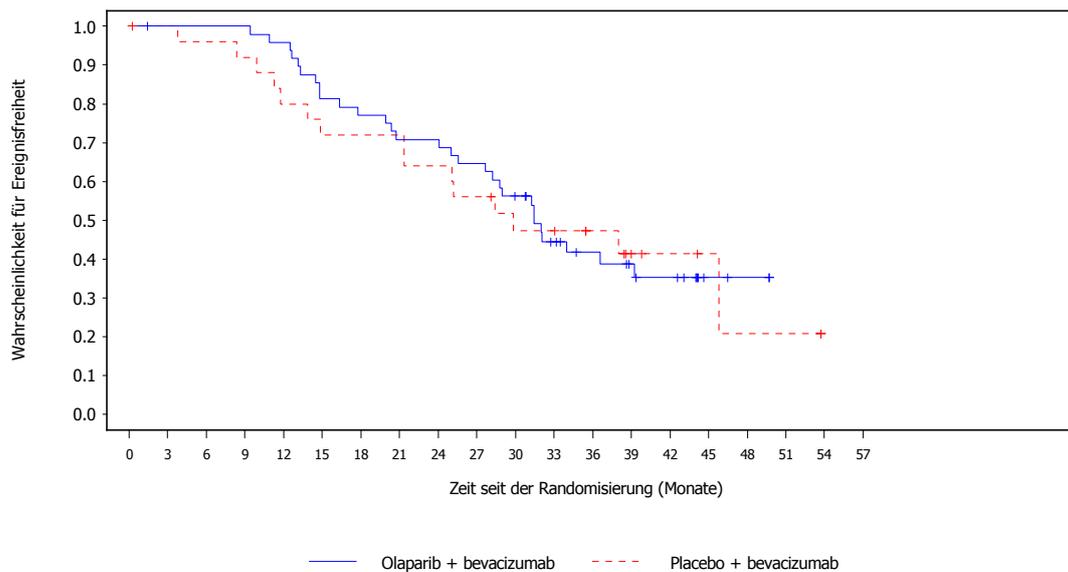
40	40	40	39	38	36	35	34	33	29	28	25	21	12	8	5	3	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
20	20	20	20	18	18	18	17	16	11	10	8	4	2	1	1	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4bbe 25NOV2020:10:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.4.32 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Zeit bis zur zweiten nachfolgenden Krebstherapie od. Tod for 1st line treatment outcome (IVRS)=PR Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

49	48	48	48	46	39	37	34	34	31	26	18	14	11	9	2	1	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
26	25	24	23	20	18	18	18	16	14	11	11	8	4	3	2	1	1	0	0	Placebo + bevacizumab

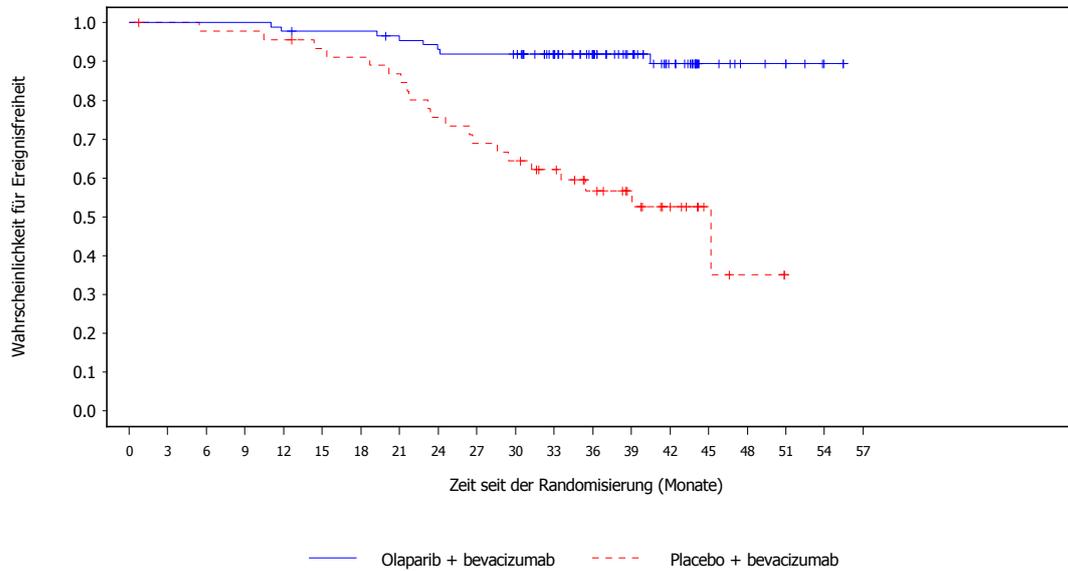
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4bbf 25NOV2020:10:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.4.33 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Zeit bis zur zweiten nachfolgenden Krebstherapie od. Tod for 1st line treatment outcome (eCRF)=NED [PDS]  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

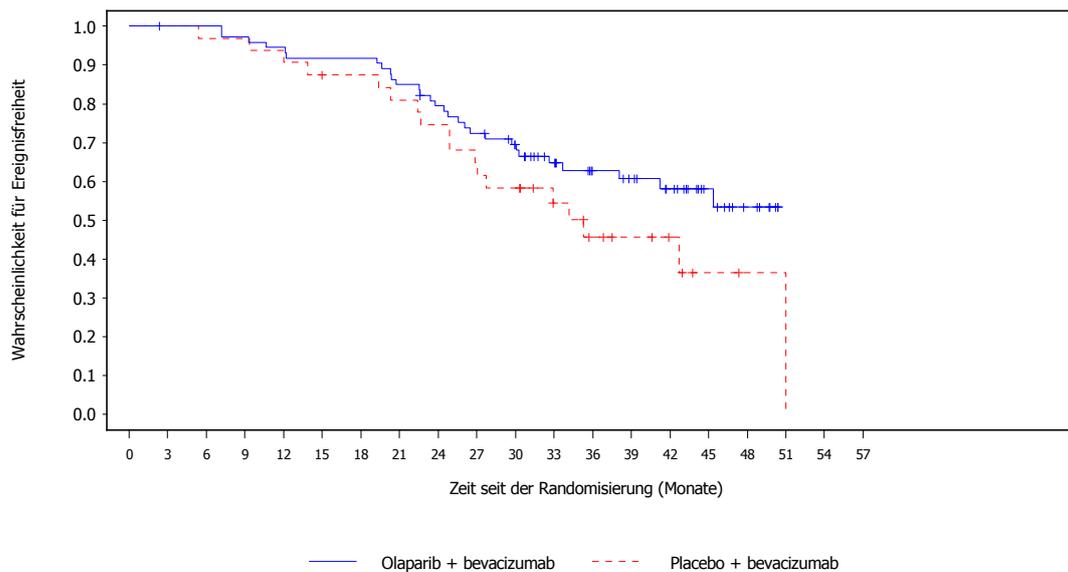
89	89	89	89	87	86	86	83	81	80	79	66	54	41	28	11	7	5	1	0	0	Olaparib + bevacizumab
47	46	45	45	44	42	41	39	34	31	29	25	19	14	9	3	1	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4bbg 25NOV2020:10:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.4.34 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Zeit bis zur zweiten nachfolgenden Krebstherapie od. Tod for 1st line treatment outcome (eCRF)=NED/CR [IDS]  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

74	73	73	71	69	67	67	62	57	52	46	37	29	26	21	12	6	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
32	32	31	31	29	27	27	25	23	20	18	13	9	7	5	2	1	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

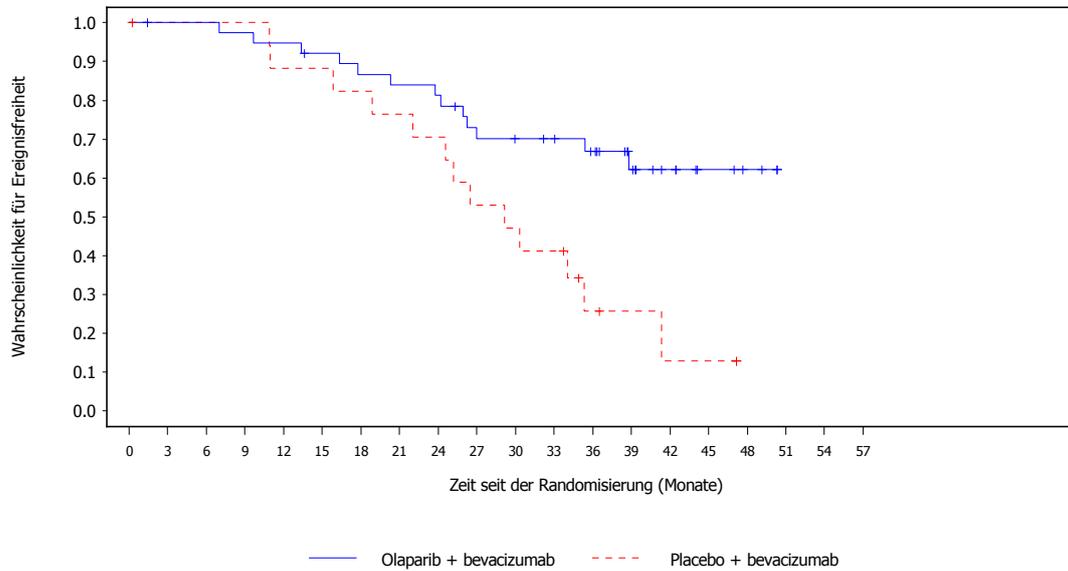
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4bbh 25NOV2020:10:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.4.35 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Zeit bis zur zweiten nachfolgenden Krebstherapie od. Tod for 1st line treatment outcome (eCRF)=NED/CR [Chemo] Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

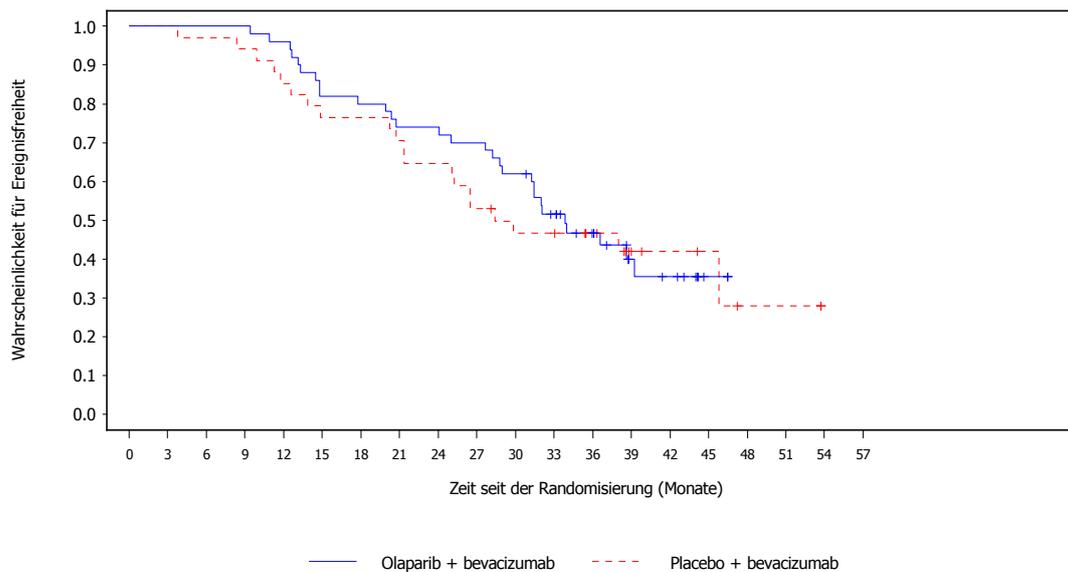
39	38	38	37	36	34	32	31	30	26	24	23	20	13	8	4	2	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
18	17	17	17	15	15	14	13	12	9	8	7	3	2	1	1	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4bbi 25NOV2020:10:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.4.36 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Zeit bis zur zweiten nachfolgenden Krebstherapie od. Tod for 1st line treatment outcome (eCRF)=PR Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

50	50	50	50	48	41	40	37	37	35	31	24	17	9	7	1	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
34	34	33	32	29	26	26	24	22	18	15	15	11	5	4	3	1	1	0	0	Placebo + bevacizumab

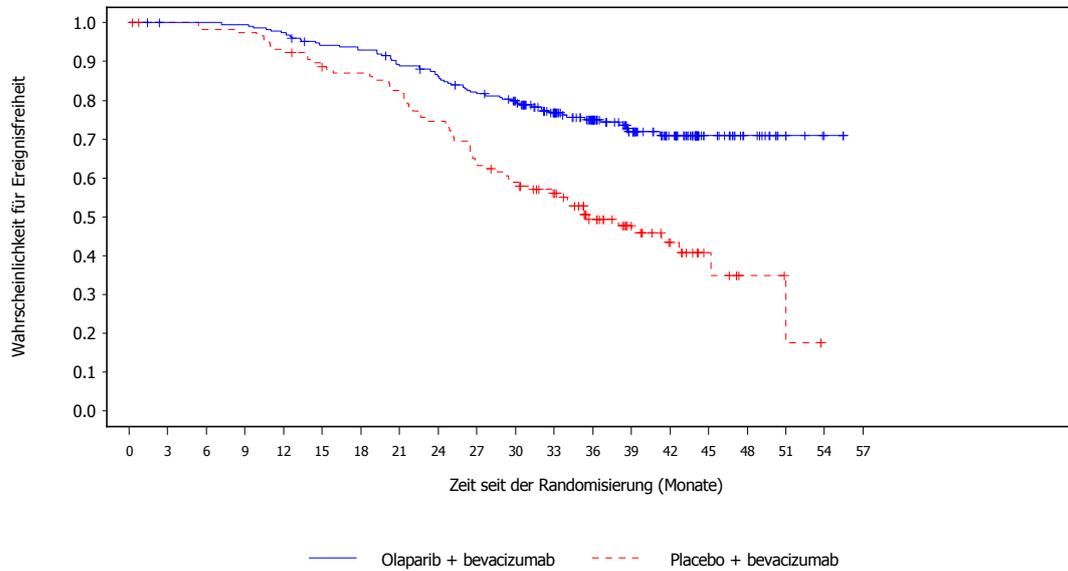
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4bbj 25NOV2020:10:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.4.37 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Zeit bis zur zweiten nachfolgenden Krebstherapie od. Tod for Baseline CA-125-Wert<=ULN Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

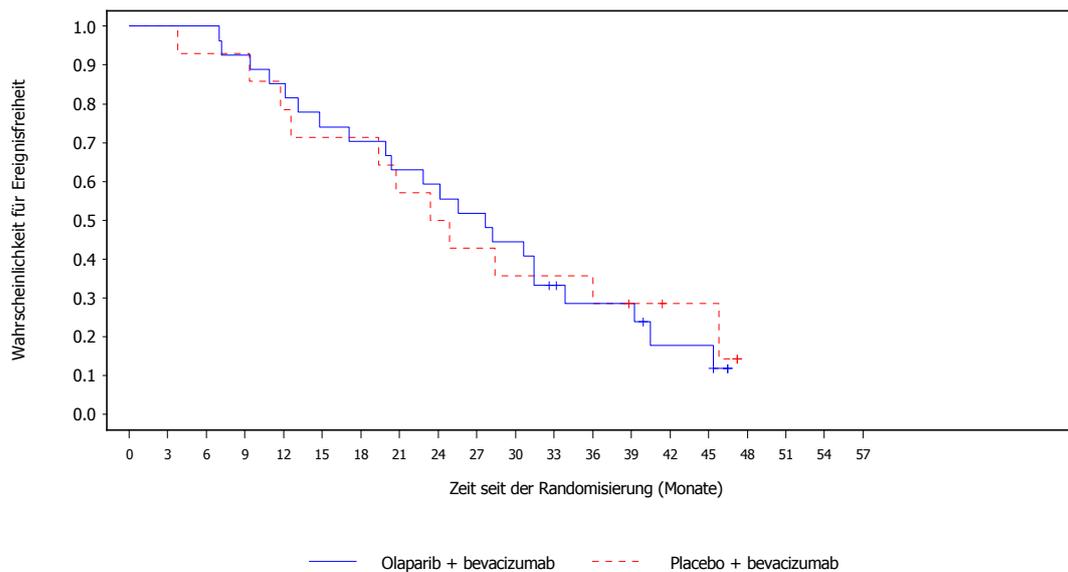
228	226	226	225	220	211	208	198	191	181	170	143	115	84	62	26	15	5	1	0	Olaparib + bevacizumab
118	116	114	113	107	101	99	94	85	73	66	56	38	25	17	7	3	1	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4bbk 25NOV2020:10:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 1.1.4.38 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Zeit bis zur zweiten nachfolgenden Krebstherapie od. Tod for Baseline CA-125-Wert>ULN Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

27	27	27	25	23	20	19	17	16	14	12	8	6	6	3	3	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
14	14	13	13	11	10	10	8	7	6	5	5	5	3	2	2	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubef2\_v4.sas gttsubef2\_v4bb1 25NOV2020:10:08 khcs324

**Anhang 4-G18: Subgruppenanalysen: EORTC QLQ-C30****Anhang 4-G18.1: Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung**

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 2.2.3.1 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-C30 Allgemeine Lebensqualität/Gesundheitsszustand Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	49 (53,3)	20,0 [13,6; NE]	48	28 (58,3)	14,0 [ 5,6;22,7]	0,72	[0,46; 1,16]	0,1747
NED/CR [IDS]	74	46 (62,2)	11,1 [ 6,5;16,6]	38	20 (52,6)	13,8 [ 5,5; NE]	1,17	[0,70; 2,02]	0,5567
NED/CR [Chemo]	40	23 (57,5)	19,7 [ 8,3; NE]	20	15 (75,0)	9,8 [ 3,5;22,3]	0,68	[0,36; 1,34]	0,2578
PR	49	28 (57,1)	15,3 [ 5,6;24,0]	26	18 (69,2)	14,0 [ 5,6;19,9]	0,75	[0,42; 1,38]	0,3464
Interaktion p-Wert	0,4751								
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	78 (52,0)	19,7 [14,0;25,5]	65	40 (61,5)	11,3 [ 8,3;21,4]	0,75	[0,51; 1,11]	0,1446
nicht tBRCAm	105	68 (64,8)	11,4 [ 8,4;17,7]	67	41 (61,2)	13,9 [ 8,3;17,4]	0,94	[0,64; 1,40]	0,7568
Interaktion p-Wert	0,4128								
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	50 (56,2)	18,0 [11,0; NE]	47	28 (59,6)	13,8 [ 5,6;22,7]	0,77	[0,49; 1,24]	0,2767
NED/CR [IDS]	74	44 (59,5)	11,5 [ 6,5;22,1]	32	17 (53,1)	13,8 [ 5,6; NE]	1,04	[0,61; 1,88]	0,8796
NED/CR [Chemo]	39	19 (48,7)	22,1 [15,2; NE]	18	14 (77,8)	8,3 [ 3,0;17,2]	0,44	[0,22; 0,90]	0,0255*
PR	50	32 (64,0)	10,9 [ 4,9;23,6]	34	22 (64,7)	14,0 [ 8,3;23,5]	1,03	[0,60; 1,80]	0,9087
Interaktion p-Wert	0,2199								
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	76 (51,7)	20,3 [13,8;25,5]	67	40 (59,7)	11,3 [ 8,3;22,3]	0,77	[0,52; 1,13]	0,1773
nicht tBRCAm	108	70 (64,8)	13,6 [ 8,4;16,7]	65	41 (63,1)	13,9 [ 8,3;17,2]	0,91	[0,62; 1,35]	0,6255
Interaktion p-Wert	0,5368								
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	109 (58,9)	15,2 [11,0;19,7]	98	56 (57,1)	16,2 [ 9,3;20,8]	0,97	[0,70; 1,34]	0,8427
>=65 Jahre	70	37 (52,9)	22,1 [11,3; NE]	34	25 (73,5)	9,9 [ 5,5;15,4]	0,51	[0,31; 0,86]	0,0126*
Interaktion p-Wert	0,0411*								

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties.  
 If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3aaa 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 2.2.3.1 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-C30 Allgemeine Lebensqualität/Gesundheitsszustand Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	105 (57,7)	16,6 [11,5;21,8]	90	54 (60,0)	11,5 [ 8,3;17,4]	0,80	[0,58; 1,12]	0,1990
IV	73	41 (56,2)	15,6 [ 8,4;25,0]	42	27 (64,3)	14,0 [ 8,3;21,4]	0,85	[0,53; 1,40]	0,5261
Interaktion p-Wert									
									0,8411
Region									
Europa	245	141 (57,6)	16,6 [11,4;20,3]	126	77 (61,1)	13,8 [ 9,3;17,2]	0,83	[0,63; 1,10]	0,1954
Japan	10	5 (50,0)	24,0 [ 2,8;24,0]	6	4 (66,7)	10,1 [ 2,8; NE]	0,60	[0,16; 2,42]	0,4524
Interaktion p-Wert									
									0,6370
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	110 (57,9)	15,2 [11,1;19,7]	100	66 (66,0)	11,2 [ 5,8;16,4]	0,77	[0,57; 1,05]	0,1012
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	33 (54,1)	22,1 [11,4; NE]	31	15 (48,4)	18,6 [11,3; NE]	0,99	[0,55; 1,88]	0,9734
Interaktion p-Wert									
									0,4725
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	125 (54,8)	19,0 [13,8;22,8]	118	73 (61,9)	13,9 [ 8,3;17,2]	0,74	[0,56; 0,99]	0,0440*
>ULN	27	21 (77,8)	5,9 [ 2,9;11,2]	14	8 (57,1)	11,3 [ 5,5; NE]	1,90	[0,88; 4,58]	0,1065
Interaktion p-Wert									
									0,0253*
Histologisches Grading									
High grade	255	146 (57,3)	16,6 [11,5;21,8]	132	81 (61,4)	13,8 [ 9,3;17,2]	0,82	[0,63; 1,08]	0,1557
Interaktion p-Wert									
									NC
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	95 (57,2)	15,2 [11,1;20,3]	80	45 (56,3)	14,0 [ 8,3;19,3]	0,88	[0,62; 1,27]	0,5001
Kein Tumorrest	79	45 (57,0)	21,8 [11,3;25,0]	44	29 (65,9)	12,6 [ 8,3;17,2]	0,76	[0,48; 1,23]	0,2577

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3aaa 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 2.2.3.1 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-C30 Allgemeine Lebensqualität/Gesundheitsszustand Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Interaktion p-Wert									
									0,6172
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	81 (55,5)	20,3 [15,3;25,0]	79	47 (59,5)	13,8 [ 8,3;19,3]	0,73	[0,51; 1,06]	0,0957
Intervall	99	59 (59,6)	11,1 [ 6,1;16,6]	45	27 (60,0)	14,0 [ 5,6;23,5]	1,04	[0,67; 1,67]	0,8544
Interaktion p-Wert									
									0,2306
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	81 (51,3)	21,8 [13,8; NE]	77	45 (58,4)	11,3 [ 8,3;21,4]	0,76	[0,53; 1,10]	0,1390
nicht tBRCAm	97	65 (67,0)	11,4 [ 8,4;17,7]	55	36 (65,5)	13,9 [ 8,3;17,2]	0,93	[0,62; 1,41]	0,7284
Interaktion p-Wert									
									0,4575
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	9 (40,9)	25,5 [ 3,0; NE]	7	3 (42,9)	NE [ NE; NE]	0,81	[0,24; 3,64]	0,7526
gBRCAm	66	37 (56,1)	13,8 [ 5,7; NE]	31	17 (54,8)	19,3 [ 8,3; NE]	1,10	[0,63; 2,01]	0,7389
Nicht BRCAm	41	26 (63,4)	16,6 [ 8,3;22,1]	22	16 (72,7)	11,5 [ 3,5;16,6]	0,72	[0,39; 1,38]	0,3146
Interaktion p-Wert									
									0,6127

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3aaa 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 2.2.3.2 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-C30 Funktionsskala: Körper Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=132)				Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%)		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%)		Mediane Zeit [95%-KI] [a]					
	n	der Patienten mit Ereignis		n	der Patienten mit Ereignis						
1st line treatment outcome (IVRS)											
NED [PDS]	92	41 (44,6)	52,5 [13,8;52,5]	48	30 (62,5)	11,5 [ 6,2;22,4]	0,57	[0,36; 0,92]	0,0230*		
NED/CR [IDS]	74	37 (50,0)	20,0 [ 8,5; NE]	38	20 (52,6)	18,9 [ 8,5; NE]	0,98	[0,58; 1,72]	0,9444		
NED/CR [Chemo]	40	24 (60,0)	11,3 [ 5,5;22,1]	20	9 (45,0)	NE [ NE; NE]	1,80	[0,87; 4,10]	0,1170		
PR	49	23 (46,9)	19,4 [11,9; NE]	26	15 (57,7)	19,9 [ 5,6;28,0]	0,67	[0,35; 1,32]	0,2432		
Interaktion p-Wert											0,0595
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)											
tBRCAm	150	76 (50,7)	19,4 [11,5; NE]	65	37 (56,9)	14,2 [11,2;24,9]	0,86	[0,58; 1,28]	0,4449		
nicht tBRCAm	105	49 (46,7)	22,3 [13,8;52,5]	67	37 (55,2)	18,7 [ 8,3;28,0]	0,78	[0,51; 1,21]	0,2641		
Interaktion p-Wert											0,7581
1st line treatment outcome (eCRF)											
NED [PDS]	89	40 (44,9)	52,5 [13,8;52,5]	47	30 (63,8)	11,5 [ 5,7;22,4]	0,56	[0,35; 0,90]	0,0177*		
NED/CR [IDS]	74	35 (47,3)	23,2 [ 8,6; NE]	32	18 (56,3)	17,0 [ 6,1; NE]	0,84	[0,48; 1,52]	0,5532		
NED/CR [Chemo]	39	25 (64,1)	11,2 [ 4,5;16,7]	18	8 (44,4)	19,9 [ 5,7; NE]	1,87	[0,88; 4,44]	0,1058		
PR	50	23 (46,0)	22,3 [11,0; NE]	34	18 (52,9)	21,7 [11,3; NE]	0,82	[0,44; 1,53]	0,5183		
Interaktion p-Wert											0,0670
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)											
tBRCAm	147	75 (51,0)	17,3 [11,3; NE]	67	38 (56,7)	15,4 [11,2;23,5]	0,87	[0,59; 1,29]	0,4790		
nicht tBRCAm	108	50 (46,3)	22,3 [13,8;52,5]	65	36 (55,4)	18,9 [ 8,1;28,0]	0,77	[0,50; 1,19]	0,2310		
Interaktion p-Wert											0,6781
Alter [Jahre]											
<65 Jahre	185	89 (48,1)	20,0 [13,8; NE]	98	55 (56,1)	16,4 [11,5;27,8]	0,84	[0,60; 1,18]	0,3016		
>=65 Jahre	70	36 (51,4)	19,4 [11,3;52,5]	34	19 (55,9)	15,4 [ 6,1;22,2]	0,78	[0,45; 1,39]	0,3869		
Interaktion p-Wert											0,8299

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3aab 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 2.2.3.2 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-C30 Funktionsskala: Körper Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=132)				Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%)		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%)		Mediane Zeit [95%-KI] [a]					
	n	der Patienten mit Ereignis		n	der Patienten mit Ereignis						
FIGO Stadium											
III	182	91 (50,0)	19,4 [13,8;52,5]	90	51 (56,7)	14,0 [11,1;22,2]	0,80	[0,57; 1,14]	0,2089		
IV	73	34 (46,6)	26,3 [ 7,9; NE]	42	23 (54,8)	21,7 [11,2;30,7]	0,87	[0,52; 1,50]	0,6163		
Interaktion p-Wert											0,7873
Region											
Europa	245	123 (50,2)	16,7 [13,8;52,5]	126	72 (57,1)	15,4 [11,3;21,7]	0,82	[0,61; 1,10]	0,1791		
Japan	10	2 (20,0)	NE [ NE; NE]	6	2 (33,3)	NE [ NE; NE]	0,67	[0,08; 5,61]	0,6931		
Interaktion p-Wert											0,8477
ECOG-PS-Status											
(0) Normale Aktivität	190	97 (51,1)	16,6 [13,8;52,5]	100	57 (57,0)	16,8 [11,1;24,9]	0,88	[0,64; 1,23]	0,4528		
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	26 (42,6)	26,3 [13,8; NE]	31	17 (54,8)	15,4 [11,2; NE]	0,67	[0,37; 1,26]	0,2056		
Interaktion p-Wert											0,4389
Baseline CA-125-Wert											
<=ULN	228	109 (47,8)	23,2 [14,0;52,5]	118	67 (56,8)	16,2 [11,5;23,5]	0,77	[0,57; 1,05]	0,0952		
>ULN	27	16 (59,3)	9,0 [ 5,6;20,0]	14	7 (50,0)	21,2 [ 9,3; NE]	1,48	[0,63; 3,86]	0,3763		
Interaktion p-Wert											0,1607
Histologisches Grading											
High grade	255	125 (49,0)	20,0 [13,9;52,5]	132	74 (56,1)	16,4 [11,5;22,4]	0,82	[0,62; 1,10]	0,1913		
Interaktion p-Wert											NC
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP											
Tumorrest	166	77 (46,4)	26,3 [14,2;52,5]	80	48 (60,0)	13,8 [ 8,5;21,2]	0,67	[0,47; 0,97]	0,0360*		
Kein Tumorrest	79	43 (54,4)	14,1 [ 8,5; NE]	44	21 (47,7)	24,9 [13,9; NE]	1,27	[0,76; 2,19]	0,3597		

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3aab 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 2.2.3.2 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-C30 Funktionsskala: Körper Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=132)				Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	n			
	n	Ereignis	n		Ereignis						
Interaktion p-Wert											
Zeitpunkt der Debulking-Operation											
Primär	146	69 (47,3)	22,3 [13,9;52,5]	79	44 (55,7)	13,9 [11,2;27,8]	0,73	[0,50; 1,07]	0,1046		
Intervall	99	51 (51,5)	17,3 [ 8,5; NE]	45	25 (55,6)	21,2 [ 9,3; NE]	1,05	[0,66; 1,72]	0,8480		
Interaktion p-Wert											
Myriad tBRCA-Status											
tBRCAm	158	78 (49,4)	19,4 [13,7; NE]	77	42 (54,5)	16,8 [11,3;27,8]	0,85	[0,59; 1,25]	0,4114		
nicht tBRCAm	97	47 (48,5)	22,1 [11,9;52,5]	55	32 (58,2)	16,4 [ 8,1;28,0]	0,78	[0,50; 1,24]	0,2957		
Interaktion p-Wert											
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status											
sBRCAm	22	5 (22,7)	NE [ NE; NE]	7	2 (28,6)	NE [ NE; NE]	0,63	[0,14; 4,42]	0,5984		
gBRCAm	66	36 (54,5)	15,9 [ 8,5; NE]	31	17 (54,8)	16,8 [11,1; NE]	0,98	[0,56; 1,79]	0,9503		
Nicht BRCAm	41	18 (43,9)	52,5 [14,2;52,5]	22	9 (40,9)	NE [ NE; NE]	1,04	[0,47; 2,44]	0,9246		
Interaktion p-Wert											

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3aac 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 2.2.3.3 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-C30 Funktionsskala: Rolle Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=132)				Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	n			
	n	Ereignis	n		Ereignis						
1st line treatment outcome (IVRS)											
NED [PDS]	92	58 (63,0)	11,1 [ 5,8;18,0]	48	29 (60,4)	11,3 [ 3,2;24,1]	0,95	[0,61; 1,50]	0,8191		
NED/CR [IDS]	74	51 (68,9)	5,6 [ 3,0;11,1]	38	20 (52,6)	9,6 [ 8,3; NE]	1,70	[1,03; 2,92]	0,0374*		
NED/CR [Chemo]	40	23 (57,5)	8,5 [ 3,3; NE]	20	14 (70,0)	4,6 [ 2,9;13,8]	0,76	[0,39; 1,51]	0,4181		
PR	49	35 (71,4)	8,5 [ 4,9;13,8]	26	19 (73,1)	11,1 [ 2,9;19,9]	0,88	[0,51; 1,57]	0,6567		
Interaktion p-Wert											
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)											
tBRCAm	150	92 (61,3)	8,9 [ 5,8;16,8]	65	37 (56,9)	11,9 [ 5,7;27,7]	1,12	[0,77; 1,66]	0,5529		
nicht tBRCAm	105	75 (71,4)	8,3 [ 4,8;11,1]	67	45 (67,2)	8,3 [ 5,6;14,9]	1,06	[0,74; 1,55]	0,7386		
Interaktion p-Wert											
1st line treatment outcome (eCRF)											
NED [PDS]	89	54 (60,7)	11,1 [ 8,1;24,4]	47	28 (59,6)	8,5 [ 3,0;24,1]	0,88	[0,56; 1,41]	0,5802		
NED/CR [IDS]	74	52 (70,3)	5,5 [ 2,9;11,1]	32	17 (53,1)	9,6 [ 8,3; NE]	1,79	[1,06; 3,19]	0,0297*		
NED/CR [Chemo]	39	25 (64,1)	8,2 [ 3,0;15,2]	18	13 (72,2)	5,7 [ 2,9;13,8]	0,86	[0,45; 1,74]	0,6711		
PR	50	35 (70,0)	8,9 [ 5,7;15,4]	34	23 (67,6)	11,1 [ 3,0;22,1]	0,97	[0,58; 1,66]	0,9064		
Interaktion p-Wert											
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)											
tBRCAm	147	89 (60,5)	8,9 [ 5,8;17,3]	67	38 (56,7)	11,3 [ 5,7;27,7]	1,08	[0,75; 1,60]	0,6790		
nicht tBRCAm	108	78 (72,2)	8,3 [ 4,8;11,1]	65	44 (67,7)	8,3 [ 5,6;14,9]	1,09	[0,76; 1,60]	0,6343		
Interaktion p-Wert											
Alter [Jahre]											
<65 Jahre	185	121 (65,4)	8,5 [ 6,2;11,3]	98	61 (62,2)	8,5 [ 5,6;14,9]	1,03	[0,76; 1,41]	0,8594		
>=65 Jahre	70	46 (65,7)	5,8 [ 3,3;11,9]	34	21 (61,8)	13,8 [ 5,6;20,2]	1,17	[0,71; 2,00]	0,5526		
Interaktion p-Wert											

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3aac 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 2.2.3.3 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-C30 Funktionskala: Rolle Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=132)				Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	n	Ereignis			
	n	Ereignis		n	Ereignis						
FIGO Stadium											
III	182	117 (64,3)	8,4 [ 5,7;11,2]	90	56 (62,2)	11,1 [ 5,7;19,9]	1,08	[0,79; 1,50]	0,6282		
IV	73	50 (68,5)	10,4 [ 5,4;14,4]	42	26 (61,9)	8,3 [ 5,5;22,1]	1,02	[0,64; 1,67]	0,9201		
Interaktion p-Wert											0,8527
Region											
Europa	245	163 (66,5)	8,3 [ 5,8;11,1]	126	79 (62,7)	9,3 [ 5,7;16,2]	1,07	[0,82; 1,40]	0,6370		
Japan	10	4 (40,0)	NE [ NE; NE]	6	3 (50,0)	NE [ NE; NE]	0,84	[0,18; 4,25]	0,8163		
Interaktion p-Wert											0,7558
ECOG-PS-Status											
(0) Normale Aktivität	190	129 (67,9)	8,4 [ 5,8;11,1]	100	64 (64,0)	8,5 [ 5,6;16,4]	1,09	[0,81; 1,48]	0,5740		
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	36 (59,0)	7,2 [ 3,0;25,3]	31	18 (58,1)	9,6 [ 5,5;27,7]	1,04	[0,60; 1,88]	0,8851		
Interaktion p-Wert											0,8931
Baseline CA-125-Wert											
<=ULN	228	149 (65,4)	8,4 [ 5,8;11,2]	118	73 (61,9)	8,5 [ 5,7;18,7]	1,07	[0,81; 1,42]	0,6454		
>ULN	27	18 (66,7)	10,4 [ 3,5;19,9]	14	9 (64,3)	9,6 [ 2,8; NE]	1,03	[0,47; 2,40]	0,9481		
Interaktion p-Wert											0,9282
Histologisches Grading											
High grade	255	167 (65,5)	8,4 [ 5,8;11,2]	132	82 (62,1)	9,3 [ 6,1;16,2]	1,06	[0,82; 1,39]	0,6480		
Interaktion p-Wert											NC
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP											
Tumorrest	166	107 (64,5)	8,3 [ 5,6;11,3]	80	46 (57,5)	9,3 [ 8,1;21,9]	1,17	[0,83; 1,66]	0,3804		
Kein Tumorrest	79	53 (67,1)	8,5 [ 5,8;13,8]	44	30 (68,2)	7,9 [ 3,5;19,9]	0,92	[0,59; 1,46]	0,7197		

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3aac 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 2.2.3.3 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-C30 Funktionskala: Rolle Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=132)				Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	n	Ereignis			
	n	Ereignis		n	Ereignis						
Interaktion p-Wert											0,4156
Zeitpunkt der Debulking-Operation											
Primär	146	92 (63,0)	11,1 [ 8,2;14,0]	79	50 (63,3)	8,2 [ 3,5;16,4]	0,86	[0,61; 1,22]	0,4003		
Intervall	99	68 (68,7)	5,7 [ 3,1;11,1]	45	26 (57,8)	9,6 [ 8,3; NE]	1,52	[0,98; 2,42]	0,0636		
Interaktion p-Wert											0,0490*
Myriad tBRCA-Status											
tBRCAm	158	100 (63,3)	8,5 [ 5,8;13,1]	77	45 (58,4)	11,1 [ 5,6;22,1]	1,06	[0,75; 1,53]	0,7257		
nicht tBRCAm	97	67 (69,1)	8,3 [ 4,8;11,2]	55	37 (67,3)	8,3 [ 5,6;18,7]	1,08	[0,73; 1,64]	0,6910		
Interaktion p-Wert											0,9458
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status											
sBRCAm	22	11 (50,0)	11,1 [ 3,0; NE]	7	2 (28,6)	NE [ NE; NE]	1,90	[0,51; 12,26]	0,3718		
gBRCAm	66	46 (69,7)	5,6 [ 3,0;12,5]	31	16 (51,6)	23,5 [ 8,3; NE]	1,70	[0,98; 3,10]	0,0583		
Nicht BRCAm	41	27 (65,9)	9,7 [ 3,0;19,9]	22	16 (72,7)	8,2 [ 3,5;21,9]	0,94	[0,51; 1,78]	0,8444		
Interaktion p-Wert											0,3462

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3aac 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 2.2.3.4 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-C30 Funktionskala: Kognition Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	63 (68,5)	11,1 [ 6,3;14,0]	48	31 (64,6)	8,5 [ 5,6;16,4]	0,91	[0,60; 1,42]	0,6812
NED/CR [IDS]	74	47 (63,5)	14,8 [ 8,3;19,4]	38	21 (55,3)	16,3 [ 5,6; NE]	1,07	[0,65; 1,83]	0,7821
NED/CR [Chemo]	40	28 (70,0)	15,2 [ 8,3;19,4]	20	17 (85,0)	5,6 [ 2,9; 8,5]	0,52	[0,29; 0,97]	0,0406*
PR	49	36 (73,5)	8,4 [ 3,7;11,3]	26	16 (61,5)	12,7 [ 5,5;15,4]	1,12	[0,63; 2,08]	0,6976
Interaktion p-Wert									
0,2601									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	104 (69,3)	11,3 [ 8,7;16,8]	65	44 (67,7)	8,3 [ 5,7;13,6]	0,84	[0,59; 1,20]	0,3237
nicht tBRCAm	105	70 (66,7)	8,4 [ 5,8;14,8]	67	41 (61,2)	11,1 [ 5,7;14,6]	1,01	[0,69; 1,50]	0,9397
Interaktion p-Wert									
0,4651									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	59 (66,3)	11,1 [ 6,2;14,0]	47	30 (63,8)	8,7 [ 5,8;16,4]	0,92	[0,60; 1,45]	0,7268
NED/CR [IDS]	74	48 (64,9)	11,5 [ 8,3;17,3]	32	19 (59,4)	14,1 [ 5,6;22,2]	1,03	[0,62; 1,80]	0,9067
NED/CR [Chemo]	39	27 (69,2)	15,2 [ 8,3;22,1]	18	13 (72,2)	8,2 [ 5,5;13,1]	0,67	[0,35; 1,34]	0,2472
PR	50	37 (74,0)	8,5 [ 4,9;13,8]	34	22 (64,7)	8,6 [ 3,0;15,4]	1,03	[0,61; 1,77]	0,9151
Interaktion p-Wert									
0,7522									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	102 (69,4)	11,3 [ 8,7;16,8]	67	45 (67,2)	8,3 [ 5,7;13,6]	0,83	[0,59; 1,20]	0,3161
nicht tBRCAm	108	72 (66,7)	8,4 [ 5,8;14,8]	65	40 (61,5)	11,1 [ 5,6;16,4]	1,02	[0,70; 1,51]	0,9299
Interaktion p-Wert									
0,4546									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	127 (68,6)	11,2 [ 8,5;14,8]	98	65 (66,3)	8,5 [ 5,7;13,1]	0,89	[0,67; 1,21]	0,4654
>=65 Jahre	70	47 (67,1)	10,3 [ 5,8;16,6]	34	20 (58,8)	12,7 [ 5,7;21,4]	0,97	[0,58; 1,67]	0,9001
Interaktion p-Wert									
0,7981									

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3aad 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 2.2.3.4 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-C30 Funktionskala: Kognition Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	128 (70,3)	11,0 [ 8,3;13,8]	90	56 (62,2)	8,7 [ 5,7;14,4]	1,04	[0,76; 1,43]	0,8185
IV	73	46 (63,0)	14,8 [ 8,4;22,3]	42	29 (69,0)	8,3 [ 5,6;15,4]	0,67	[0,42; 1,08]	0,1014
Interaktion p-Wert									
0,1331									
Region									
Europa	245	170 (69,4)	11,1 [ 8,4;13,8]	126	82 (65,1)	8,5 [ 5,8;12,7]	0,91	[0,70; 1,18]	0,4654
Japan	10	4 (40,0)	NE [ NE; NE]	6	3 (50,0)	NE [ NE; NE]	0,78	[0,17; 3,94]	0,7407
Interaktion p-Wert									
0,8416									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	125 (65,8)	11,4 [ 8,5;16,3]	100	67 (67,0)	8,3 [ 5,7;12,5]	0,81	[0,60; 1,09]	0,1579
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	46 (75,4)	8,6 [ 5,6;14,0]	31	18 (58,1)	14,1 [ 5,6;21,4]	1,31	[0,77; 2,31]	0,3266
Interaktion p-Wert									
0,1194									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	155 (68,0)	11,2 [ 8,5;14,3]	118	77 (65,3)	8,5 [ 5,9;13,1]	0,88	[0,67; 1,16]	0,3674
>ULN	27	19 (70,4)	6,1 [ 3,0;16,6]	14	8 (57,1)	21,2 [ 2,8; NE]	1,23	[0,56; 2,99]	0,6143
Interaktion p-Wert									
0,4413									
Histologisches Grading									
High grade	255	174 (68,2)	11,1 [ 8,5;14,0]	132	85 (64,4)	8,5 [ 5,9;13,6]	0,91	[0,71; 1,19]	0,4856
Interaktion p-Wert									
NC									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorst	166	110 (66,3)	11,1 [ 8,3;15,9]	80	50 (62,5)	8,7 [ 5,8;16,4]	0,96	[0,69; 1,34]	0,7879
Kein Tumorst	79	56 (70,9)	12,1 [ 8,5;16,6]	44	29 (65,9)	8,3 [ 5,6;13,1]	0,85	[0,55; 1,35]	0,4796

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3aad 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 2.2.3.4 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-C30 Funktionskala: Kognition Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=132)				Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]					
	n	Ereignis		n	Ereignis						
Interaktion p-Wert											
Zeitpunkt der Debulking-Operation											
Primär	146	100 (68,5)	11,1 [ 8,3;14,0]	79	52 (65,8)	8,5 [ 5,6;12,5]	0,86	[ 0,62; 1,21]	0,3738		
Intervall	99	66 (66,7)	13,0 [ 8,3;16,8]	45	27 (60,0)	11,1 [ 5,7;21,2]	1,03	[ 0,67; 1,64]	0,8939		
Interaktion p-Wert											
Myriad tBRCA-Status											
tBRCAm	158	110 (69,6)	11,2 [ 8,7;16,3]	77	50 (64,9)	8,3 [ 5,8;14,1]	0,86	[ 0,62; 1,21]	0,3790		
nicht tBRCAm	97	64 (66,0)	8,6 [ 5,8;15,2]	55	35 (63,6)	11,1 [ 5,6;14,6]	1,00	[ 0,66; 1,52]	0,9839		
Interaktion p-Wert											
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status											
sBRCAm	22	16 (72,7)	8,5 [ 2,9;19,4]	7	4 (57,1)	9,5 [ 2,8; NE]	1,10	[ 0,40; 3,88]	0,8596		
gBRCAm	66	43 (65,2)	16,8 [ 8,7;20,3]	31	20 (64,5)	8,7 [ 5,6;19,2]	0,80	[ 0,48; 1,40]	0,4260		
Nicht BRCAm	41	31 (75,6)	8,3 [ 5,6;16,6]	22	14 (63,6)	14,0 [ 5,6;22,2]	1,21	[ 0,66; 2,35]	0,5436		
Interaktion p-Wert											

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3aad 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 2.2.3.5 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-C30 Funktionskala: Emotionalität Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=132)				Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]					
	n	Ereignis		n	Ereignis						
1st line treatment outcome (IVRS)											
NED [PDS]	92	53 (57,6)	13,9 [ 8,7;24,2]	48	30 (62,5)	11,3 [ 5,7;27,8]	0,86	[ 0,55; 1,36]	0,5120		
NED/CR [IDS]	74	50 (67,6)	8,3 [ 5,6;15,6]	38	27 (71,1)	8,7 [ 5,9;13,9]	0,92	[ 0,58; 1,50]	0,7442		
NED/CR [Chemo]	40	23 (57,5)	19,7 [ 8,5;25,0]	20	11 (55,0)	22,0 [ 8,3; NE]	1,13	[ 0,56; 2,41]	0,7347		
PR	49	32 (65,3)	12,1 [ 5,7;22,1]	26	17 (65,4)	9,0 [ 2,9;13,9]	0,72	[ 0,41; 1,33]	0,2881		
Interaktion p-Wert											
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)											
tBRCAm	150	92 (61,3)	15,6 [ 10,6;22,1]	65	40 (61,5)	11,2 [ 6,9;22,2]	0,93	[ 0,64; 1,36]	0,6835		
nicht tBRCAm	105	66 (62,9)	11,1 [ 5,7;16,7]	67	45 (67,2)	11,1 [ 8,3;13,9]	0,90	[ 0,61; 1,32]	0,5703		
Interaktion p-Wert											
1st line treatment outcome (eCRF)											
NED [PDS]	89	54 (60,7)	13,9 [ 8,7;22,1]	47	29 (61,7)	11,2 [ 5,7;27,8]	0,94	[ 0,60; 1,50]	0,7918		
NED/CR [IDS]	74	48 (64,9)	10,6 [ 5,6;19,8]	32	23 (71,9)	11,0 [ 6,6;14,1]	0,87	[ 0,54; 1,46]	0,5876		
NED/CR [Chemo]	39	22 (56,4)	19,6 [ 8,5;25,0]	18	10 (55,6)	22,0 [ 3,5; NE]	0,98	[ 0,48; 2,17]	0,9595		
PR	50	33 (66,0)	9,0 [ 5,7;19,7]	34	22 (64,7)	11,1 [ 5,6;13,9]	0,86	[ 0,51; 1,50]	0,5942		
Interaktion p-Wert											
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)											
tBRCAm	147	91 (61,9)	14,0 [ 8,5;20,7]	67	41 (61,2)	11,2 [ 8,3;21,4]	0,94	[ 0,66; 1,38]	0,7560		
nicht tBRCAm	108	67 (62,0)	11,2 [ 5,8;19,7]	65	44 (67,7)	10,2 [ 8,3;13,9]	0,86	[ 0,59; 1,27]	0,4427		
Interaktion p-Wert											
Alter [Jahre]											
<65 Jahre	185	122 (65,9)	10,0 [ 5,9;14,0]	98	65 (66,3)	10,2 [ 6,9;11,4]	0,96	[ 0,71; 1,30]	0,7748		
>=65 Jahre	70	36 (51,4)	22,4 [ 12,1; NE]	34	20 (58,8)	14,0 [ 9,0;26,5]	0,75	[ 0,44; 1,33]	0,3183		
Interaktion p-Wert											

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3aae 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 2.2.3.5 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-C30 Funktionsskala: Emotionalität Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=132)				Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	n	Ereignis			
	n	Ereignis	[a]	n	Ereignis	[a]					
<b>FIGO Stadium</b>											
III	182	115 (63,2)	13,8 [ 8,7;19,4]	90	56 (62,2)	11,1 [ 8,3;14,0]	0,96	[0,70; 1,33]	0,7829		
IV	73	43 (58,9)	12,1 [ 6,3;24,1]	42	29 (69,0)	11,0 [ 6,9;13,9]	0,77	[0,48; 1,24]	0,2787		
Interaktion p-Wert											0,4544
<b>Region</b>											
Europa	245	154 (62,9)	13,1 [ 8,5;18,0]	126	82 (65,1)	11,1 [ 8,3;12,5]	0,87	[0,67; 1,15]	0,3215		
Japan	10	4 (40,0)	NE [ NE; NE]	6	3 (50,0)	24,0 [13,8; NE]	1,09	[0,24; 5,51]	0,9146		
Interaktion p-Wert											0,7774
<b>ECOG-PS-Status</b>											
(0) Normale Aktivität	190	118 (62,1)	13,1 [ 8,4;18,0]	100	63 (63,0)	11,2 [ 8,3;13,9]	0,96	[0,71; 1,31]	0,7748		
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	37 (60,7)	13,8 [ 8,4;24,0]	31	22 (71,0)	8,4 [ 6,9;14,1]	0,71	[0,42; 1,22]	0,2053		
Interaktion p-Wert											0,3345
<b>Baseline CA-125-Wert</b>											
<=ULN	228	142 (62,3)	13,8 [10,0;19,3]	118	76 (64,4)	11,1 [ 8,4;13,9]	0,90	[0,68; 1,19]	0,4456		
>ULN	27	16 (59,3)	9,0 [ 5,7;29,3]	14	9 (64,3)	6,9 [ 5,6;21,4]	0,87	[0,39; 2,05]	0,7314		
Interaktion p-Wert											0,9369
<b>Histologisches Grading</b>											
High grade	255	158 (62,0)	13,8 [ 9,0;19,3]	132	85 (64,4)	11,1 [ 8,3;13,8]	0,89	[0,69; 1,17]	0,4051		
Interaktion p-Wert											NC
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>											
Tumorrest	166	103 (62,0)	11,4 [ 7,9;19,8]	80	53 (66,3)	11,1 [ 6,9;13,9]	0,90	[0,65; 1,26]	0,5355		
Kein Tumorrest	79	49 (62,0)	16,7 [ 8,5;22,1]	44	26 (59,1)	10,0 [ 5,6;23,0]	0,89	[0,56; 1,46]	0,6446		

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3aae 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 2.2.3.5 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-C30 Funktionsskala: Emotionalität Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=132)				Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	n	Ereignis			
	n	Ereignis	[a]	n	Ereignis	[a]					
Interaktion p-Wert											0,9808
<b>Zeitpunkt der Debulking-Operation</b>											
Primär	146	87 (59,6)	16,9 [11,4;22,1]	79	47 (59,5)	11,2 [ 8,3;23,0]	0,89	[0,62; 1,27]	0,5061		
Intervall	99	65 (65,7)	8,4 [ 5,7;15,6]	45	32 (71,1)	8,7 [ 5,9;13,9]	0,90	[0,60; 1,40]	0,6435		
Interaktion p-Wert											0,9421
<b>Myriad tBRCA-Status</b>											
tBRCAm	158	98 (62,0)	13,9 [10,6;19,8]	77	47 (61,0)	11,2 [ 8,3;21,4]	0,94	[0,67; 1,34]	0,7195		
nicht tBRCAm	97	60 (61,9)	11,1 [ 5,7;20,4]	55	38 (69,1)	9,0 [ 6,2;13,8]	0,85	[0,57; 1,28]	0,4251		
Interaktion p-Wert											0,7069
<b>sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status</b>											
sBRCAm	22	12 (54,5)	11,1 [ 5,6; NE]	7	5 (71,4)	5,6 [ 2,8; NE]	0,53	[0,19; 1,67]	0,2569		
gBRCAm	66	42 (63,6)	13,8 [ 6,0;22,1]	31	18 (58,1)	11,1 [ 5,7;35,0]	1,05	[0,61; 1,88]	0,8547		
Nicht BRCAm	41	23 (56,1)	19,7 [ 5,7; NE]	22	15 (68,2)	11,1 [ 8,3;13,9]	0,77	[0,41; 1,51]	0,4382		
Interaktion p-Wert											0,4989

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3aae 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 2.2.3.6 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-C30 Funktionsskala: Sozial Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=132)				Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%)		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%)		Mediane Zeit [95%-KI] [a]					
	n	Ereignis		n	Ereignis						
1st line treatment outcome (IVRS)											
NED [PDS]	92	54 (58,7)	13,9 [ 8,3;23,1]	48	34 (70,8)	10,4 [ 6,2;14,2]	0,70	[ 0,46; 1,08]	0,1088		
NED/CR [IDS]	74	47 (63,5)	11,1 [ 5,7;19,8]	38	21 (55,3)	13,9 [ 5,9;29,3]	1,27	[ 0,77; 2,16]	0,3596		
NED/CR [Chemo]	40	19 (47,5)	24,0 [ 8,6; NE]	20	13 (65,0)	14,3 [ 3,5; NE]	0,72	[ 0,36; 1,49]	0,3631		
PR	49	28 (57,1)	8,5 [ 5,3; NE]	26	13 (50,0)	13,9 [ 2,9; NE]	0,94	[ 0,50; 1,88]	0,8546		
Interaktion p-Wert											
0,3281											
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)											
tBRCAm	150	86 (57,3)	15,9 [ 8,6;23,1]	65	37 (56,9)	14,0 [ 11,1;24,1]	1,01	[ 0,69; 1,50]	0,9627		
nicht tBRCAm	105	62 (59,0)	11,2 [ 5,8;19,8]	67	44 (65,7)	9,9 [ 5,7;14,6]	0,78	[ 0,53; 1,16]	0,2221		
Interaktion p-Wert											
0,3641											
1st line treatment outcome (eCRF)											
NED [PDS]	89	53 (59,6)	13,5 [ 8,3;23,1]	47	33 (70,2)	10,4 [ 6,2;16,4]	0,73	[ 0,47; 1,14]	0,1589		
NED/CR [IDS]	74	46 (62,2)	11,1 [ 5,6;19,9]	32	19 (59,4)	11,5 [ 5,8;29,3]	1,10	[ 0,66; 1,92]	0,7216		
NED/CR [Chemo]	39	19 (48,7)	23,7 [ 8,6; NE]	18	10 (55,6)	16,7 [ 8,3; NE]	0,86	[ 0,41; 1,93]	0,7066		
PR	50	28 (56,0)	8,5 [ 5,5; NE]	34	18 (52,9)	13,9 [ 3,0; NE]	0,99	[ 0,55; 1,82]	0,9670		
Interaktion p-Wert											
0,6684											
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)											
tBRCAm	147	83 (56,5)	15,9 [ 8,5;23,2]	67	38 (56,7)	14,0 [ 9,3;24,1]	0,98	[ 0,67; 1,45]	0,9046		
nicht tBRCAm	108	65 (60,2)	11,3 [ 5,8;19,6]	65	43 (66,2)	9,9 [ 5,7;15,5]	0,81	[ 0,55; 1,19]	0,2803		
Interaktion p-Wert											
0,4913											
Alter [Jahre]											
<65 Jahre	185	105 (56,8)	13,6 [ 8,4;19,6]	98	60 (61,2)	13,9 [ 8,5;19,4]	0,92	[ 0,67; 1,27]	0,5964		
>=65 Jahre	70	43 (61,4)	11,3 [ 6,3;23,2]	34	21 (61,8)	9,9 [ 5,8;15,5]	0,77	[ 0,46; 1,33]	0,3483		
Interaktion p-Wert											
0,5912											

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3aaf 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 2.2.3.6 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-C30 Funktionsskala: Sozial Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=132)				Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%)		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%)		Mediane Zeit [95%-KI] [a]					
	n	Ereignis		n	Ereignis						
FIGO Stadium											
III	182	108 (59,3)	11,3 [ 8,4;18,0]	90	54 (60,0)	11,5 [ 8,5;20,0]	0,95	[ 0,69; 1,32]	0,7495		
IV	73	40 (54,8)	16,0 [ 7,9; NE]	42	27 (64,3)	11,3 [ 5,8;19,4]	0,74	[ 0,46; 1,22]	0,2392		
Interaktion p-Wert											
0,4186											
Region											
Europa	245	145 (59,2)	11,4 [ 8,5;18,0]	126	79 (62,7)	11,2 [ 8,5;15,5]	0,87	[ 0,66; 1,14]	0,3071		
Japan	10	3 (30,0)	NE [ NE; NE]	6	2 (33,3)	NE [ NE; NE]	1,02	[ 0,17; 7,77]	0,9800		
Interaktion p-Wert											
0,8557											
ECOG-PS-Status											
(0) Normale Aktivität	190	105 (55,3)	16,0 [ 11,2;23,1]	100	67 (67,0)	11,2 [ 8,3;14,6]	0,72	[ 0,53; 0,99]	0,0421*		
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	41 (67,2)	5,7 [ 3,0;11,9]	31	14 (45,2)	19,4 [ 6,1; NE]	1,74	[ 0,97; 3,31]	0,0628		
Interaktion p-Wert											
0,0088*											
Baseline CA-125-Wert											
<=ULN	228	129 (56,6)	14,1 [ 11,1;20,7]	118	72 (61,0)	13,8 [ 8,7;16,7]	0,86	[ 0,65; 1,16]	0,3268		
>ULN	27	19 (70,4)	5,7 [ 3,5;16,6]	14	9 (64,3)	5,6 [ 2,8; NE]	1,00	[ 0,46; 2,32]	0,9984		
Interaktion p-Wert											
0,7354											
Histologisches Grading											
High grade	255	148 (58,0)	13,5 [ 8,6;19,6]	132	81 (61,4)	11,3 [ 8,5;16,4]	0,88	[ 0,67; 1,16]	0,3632		
Interaktion p-Wert											
NC											
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP											
Tumorrest	166	101 (60,8)	13,5 [ 8,3;17,3]	80	53 (66,3)	10,4 [ 8,3;14,2]	0,85	[ 0,61; 1,19]	0,3403		
Kein Tumorrest	79	41 (51,9)	19,6 [ 8,4; NE]	44	24 (54,5)	16,6 [ 11,1; NE]	0,92	[ 0,56; 1,54]	0,7403		

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3aaf 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 2.2.3.6 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-C30 Funktionsskala: Sozial Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=132)				Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	n			
	n	Ereignis	n		Ereignis						
Interaktion p-Wert											
Zeitpunkt der Debulking-Operation											
Primär	146	82 (56,2)	16,0 [10,6;24,0]	79	51 (64,6)	11,3 [ 8,5;16,6]	0,76	[0,54; 1,08]	0,1257		
Intervall	99	60 (60,6)	11,1 [ 5,8;19,9]	45	26 (57,8)	13,9 [ 6,1;29,3]	1,12	[0,71; 1,80]	0,6296		
Interaktion p-Wert											
Myriad tBRCA-Status											
tBRCAm	158	89 (56,3)	15,9 [10,6;23,2]	77	44 (57,1)	14,0 [ 9,3;24,1]	0,93	[0,65; 1,35]	0,6942		
nicht tBRCAm	97	59 (60,8)	11,1 [ 5,6;16,6]	55	37 (67,3)	9,9 [ 5,7;14,6]	0,83	[0,56; 1,27]	0,3941		
Interaktion p-Wert											
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status											
sBRCAm	22	8 (36,4)	NE [ NE; NE]	7	1 (14,3)	NE [ NE; NE]	2,94	[0,54; 54,64]	0,2436		
gBRCAm	66	44 (66,7)	8,5 [ 4,2;14,1]	31	15 (48,4)	24,1 [11,3; NE]	1,79	[1,02; 3,33]	0,0425*		
nicht BRCAm	41	26 (63,4)	11,9 [ 5,4;41,9]	22	16 (72,7)	11,0 [ 5,6;15,5]	0,70	[0,38; 1,35]	0,2807		
Interaktion p-Wert											

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3aaf 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 2.2.3.7 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Appetitverlust Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=132)				Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	n			
	n	Ereignis	n		Ereignis						
1st line treatment outcome (IVRS)											
NED [PDS]	92	44 (47,8)	25,5 [11,2;49,3]	48	23 (47,9)	25,6 [16,4;35,0]	1,01	[0,62; 1,71]	0,9650		
NED/CR [IDS]	74	50 (67,6)	9,7 [ 6,2;19,3]	38	17 (44,7)	29,8 [13,9; NE]	2,08	[1,23; 3,72]	0,0059*		
NED/CR [Chemo]	40	24 (60,0)	11,3 [ 8,1;24,2]	20	10 (50,0)	22,0 [ 8,7; NE]	1,51	[0,74; 3,32]	0,2585		
PR	49	28 (57,1)	12,1 [ 5,8;25,7]	26	15 (57,7)	14,0 [ 6,4;21,7]	0,97	[0,52; 1,87]	0,9265		
Interaktion p-Wert											
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)											
tBRCAm	150	86 (57,3)	13,6 [10,9;23,1]	65	30 (46,2)	25,6 [16,7;35,0]	1,50	[1,003; 2,31]	0,0484*		
nicht tBRCAm	105	60 (57,1)	13,8 [ 8,3;24,2]	67	35 (52,2)	17,4 [14,4;28,7]	1,18	[0,78; 1,80]	0,4476		
Interaktion p-Wert											
1st line treatment outcome (eCRF)											
NED [PDS]	89	43 (48,3)	24,2 [11,3;49,3]	47	23 (48,9)	25,6 [16,4;35,0]	0,99	[0,60; 1,68]	0,9836		
NED/CR [IDS]	74	52 (70,3)	8,3 [ 5,6;13,6]	32	14 (43,8)	29,8 [11,3;29,8]	2,39	[1,36; 4,49]	0,0019*		
NED/CR [Chemo]	39	21 (53,8)	11,3 [ 8,2; NE]	18	7 (38,9)	NE [ NE; NE]	1,67	[0,74; 4,24]	0,2214		
PR	50	28 (56,0)	13,7 [ 5,8;25,7]	34	21 (61,8)	14,7 [ 8,3;21,7]	0,90	[0,51; 1,60]	0,7041		
Interaktion p-Wert											
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)											
tBRCAm	147	84 (57,1)	13,6 [ 8,7;23,1]	67	30 (44,8)	25,6 [16,7;35,0]	1,53	[1,02; 2,36]	0,0395*		
nicht tBRCAm	108	62 (57,4)	13,8 [ 8,3;24,2]	65	35 (53,8)	17,4 [14,4;28,7]	1,15	[0,76; 1,76]	0,5118		
Interaktion p-Wert											
Alter [Jahre]											
<65 Jahre	185	104 (56,2)	13,8 [11,0;22,1]	98	47 (48,0)	24,0 [16,7;28,7]	1,34	[0,95; 1,90]	0,0941		
>=65 Jahre	70	42 (60,0)	11,5 [ 7,9;24,2]	34	18 (52,9)	16,6 [12,7;29,8]	1,28	[0,75; 2,29]	0,3743		
Interaktion p-Wert											

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3aag 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 2.2.3.7 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Appetitverlust Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=132)				Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	n	Ereignis			
	n	Ereignis		n	Ereignis						
FIGO Stadium											
III	182	100 (54,9)	19,2 [11,1;24,2]	90	43 (47,8)	25,6 [16,7;35,0]	1,32	[0,93; 1,90]	0,1250		
IV	73	46 (63,0)	11,2 [ 6,1;14,8]	42	22 (52,4)	19,7 [11,2;28,7]	1,36	[0,83; 2,31]	0,2245		
Interaktion p-Wert											0,9137
Region											
Europa	245	140 (57,1)	13,4 [11,0;21,7]	126	61 (48,4)	22,3 [16,4;29,8]	1,33	[0,99; 1,82]	0,0560		
Japan	10	6 (60,0)	22,1 [ 2,8; NE]	6	4 (66,7)	23,0 [ 2,8;24,0]	1,15	[0,33; 4,49]	0,8293		
Interaktion p-Wert											0,8219
ECOG-PS-Status											
(0) Normale Aktivität	190	106 (55,8)	13,6 [11,0;22,1]	100	48 (48,0)	25,6 [16,6;29,8]	1,38	[0,99; 1,96]	0,0591		
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	36 (59,0)	12,8 [ 5,6;25,7]	31	17 (54,8)	16,7 [ 8,4; NE]	1,10	[0,63; 2,01]	0,7395		
Interaktion p-Wert											0,5129
Baseline CA-125-Wert											
<=ULN	228	129 (56,6)	13,7 [11,1;22,4]	118	59 (50,0)	22,3 [16,4;28,7]	1,26	[0,93; 1,73]	0,1390		
>ULN	27	17 (63,0)	11,2 [ 5,6;22,1]	14	6 (42,9)	21,7 [ 9,3; NE]	2,03	[0,84; 5,62]	0,1185		
Interaktion p-Wert											0,3276
Histologisches Grading											
High grade	255	146 (57,3)	13,6 [11,1;22,1]	132	65 (49,2)	22,3 [16,6;28,7]	1,32	[0,99; 1,78]	0,0571		
Interaktion p-Wert											NC
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP											
Tumorrest	166	97 (58,4)	13,6 [ 9,7;22,1]	80	37 (46,3)	25,6 [17,4;29,8]	1,49	[1,03; 2,21]	0,0333*		
Kein Tumorrest	79	41 (51,9)	22,1 [10,9; NE]	44	21 (47,7)	21,7 [14,6; NE]	1,18	[0,70; 2,03]	0,5373		

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3aag 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 2.2.3.7 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Appetitverlust Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=132)				Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	n	Ereignis			
	n	Ereignis		n	Ereignis						
Interaktion p-Wert											0,4773
Zeitpunkt der Debulking-Operation											
Primär	146	70 (47,9)	24,2 [15,2;49,3]	79	37 (46,8)	25,6 [17,4;35,0]	1,02	[0,69; 1,53]	0,9306		
Intervall	99	68 (68,7)	8,3 [ 5,7;11,5]	45	21 (46,7)	21,7 [14,6; NE]	2,17	[1,36; 3,63]	0,0010*		
Interaktion p-Wert											0,0172*
Myriad tBRCA-Status											
tBRCAm	158	92 (58,2)	11,5 [ 8,7;22,4]	77	34 (44,2)	27,8 [19,7;35,0]	1,60	[1,09; 2,40]	0,0160*		
nicht tBRCAm	97	54 (55,7)	15,2 [ 8,4;25,7]	55	31 (56,4)	16,4 [12,7;22,0]	1,02	[0,66; 1,61]	0,9283		
Interaktion p-Wert											0,1393
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status											
sBRCAm	22	12 (54,5)	11,0 [ 2,9; NE]	7	1 (14,3)	NE [ NE; NE]	5,15	[1,01; 93,99]	0,0478*		
gBRCAm	66	49 (74,2)	8,3 [ 4,6;11,3]	31	15 (48,4)	24,0 [11,3;35,0]	2,16	[1,24; 3,99]	0,0059*		
Nicht BRCAm	41	24 (58,5)	11,9 [ 4,8;49,3]	22	14 (63,6)	14,7 [ 8,7; NE]	1,03	[0,54; 2,06]	0,9239		
Interaktion p-Wert											0,1189

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3aag 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 2.2.3.8 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Verstopfung Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	42 (45,7)	NE [ NE; NE]	48	27 (56,3)	19,4 [11,3;27,8]	0,72	[0,44; 1,18]	0,1839
NED/CR [IDS]	74	46 (62,2)	19,8 [14,8;22,5]	38	19 (50,0)	19,7 [13,7; NE]	1,21	[0,72; 2,11]	0,4885
NED/CR [Chemo]	40	22 (55,0)	13,8 [ 8,3; NE]	20	9 (45,0)	NE [ NE; NE]	1,61	[0,76; 3,68]	0,2177
PR	49	23 (46,9)	19,5 [14,0; NE]	26	14 (53,8)	19,9 [14,0;24,9]	0,84	[0,44; 1,67]	0,6017
Interaktion p-Wert									
0,2597									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	76 (50,7)	20,0 [16,3;25,3]	65	33 (50,8)	19,7 [13,7; NE]	0,99	[0,67; 1,52]	0,9781
nicht tBRCAm	105	57 (54,3)	19,9 [13,9;24,2]	67	36 (53,7)	19,4 [13,9;24,9]	0,98	[0,65; 1,50]	0,9325
Interaktion p-Wert									
0,9670									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	41 (46,1)	NE [ NE; NE]	47	26 (55,3)	19,4 [11,3;27,8]	0,78	[0,48; 1,29]	0,3285
NED/CR [IDS]	74	43 (58,1)	19,8 [15,9;24,0]	32	17 (53,1)	17,7 [10,8; NE]	0,97	[0,57; 1,75]	0,9223
NED/CR [Chemo]	39	20 (51,3)	19,2 [ 8,6; NE]	18	8 (44,4)	14,0 [ 6,0; NE]	1,22	[0,56; 2,95]	0,6276
PR	50	27 (54,0)	15,2 [13,8; NE]	34	18 (52,9)	22,2 [14,0; NE]	1,13	[0,63; 2,08]	0,6917
Interaktion p-Wert									
0,7305									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	74 (50,3)	20,0 [16,3;25,3]	67	33 (49,3)	19,7 [13,7; NE]	1,01	[0,68; 1,54]	0,9603
nicht tBRCAm	108	59 (54,6)	19,8 [14,0;24,2]	65	36 (55,4)	19,4 [13,9;24,9]	0,96	[0,64; 1,47]	0,8536
Interaktion p-Wert									
0,8679									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	99 (53,5)	19,1 [14,8;22,5]	98	52 (53,1)	19,7 [13,8;24,9]	1,04	[0,75; 1,47]	0,8048
>=65 Jahre	70	34 (48,6)	22,6 [16,6; NE]	34	17 (50,0)	18,7 [12,3; NE]	0,81	[0,46; 1,49]	0,4959
Interaktion p-Wert									
0,4748									

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3aah 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 2.2.3.8 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Verstopfung Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	103 (56,6)	17,3 [14,0;22,1]	90	47 (52,2)	19,4 [13,7;24,1]	1,06	[0,75; 1,50]	0,7580
IV	73	30 (41,1)	24,9 [19,4; NE]	42	22 (52,4)	19,7 [13,8; NE]	0,77	[0,45; 1,35]	0,3561
Interaktion p-Wert									
0,3431									
Region									
Europa	245	128 (52,2)	19,8 [16,5;23,4]	126	65 (51,6)	19,7 [15,4;24,1]	1,01	[0,75; 1,36]	0,9692
Japan	10	5 (50,0)	25,1 [ 5,6;25,1]	6	4 (66,7)	8,3 [ 2,8; NE]	0,53	[0,14; 2,15]	0,3557
Interaktion p-Wert									
0,3624									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	100 (52,6)	19,8 [16,3;22,5]	100	51 (51,0)	22,1 [14,0;27,8]	1,09	[0,78; 1,54]	0,6077
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	30 (49,2)	23,4 [13,8; NE]	31	18 (58,1)	15,4 [11,1;21,2]	0,63	[0,35; 1,15]	0,1261
Interaktion p-Wert									
0,1123									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	118 (51,8)	20,0 [16,5;24,2]	118	63 (53,4)	19,4 [13,9;22,3]	0,92	[0,68; 1,25]	0,5822
>ULN	27	15 (55,6)	19,9 [11,1;24,2]	14	6 (42,9)	22,1 [ 8,3; NE]	1,70	[0,69; 4,78]	0,2543
Interaktion p-Wert									
0,2087									
Histologisches Grading									
High grade	255	133 (52,2)	19,9 [16,6;23,4]	132	69 (52,3)	19,7 [14,0;22,3]	0,98	[0,73; 1,31]	0,8786
Interaktion p-Wert									
NC									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	86 (51,8)	20,0 [16,8;25,1]	80	43 (53,8)	19,4 [13,7;22,3]	0,88	[0,61; 1,28]	0,5011
Kein Tumorrest	79	43 (54,4)	15,2 [13,8;24,2]	44	23 (52,3)	22,2 [13,9; NE]	1,19	[0,72; 2,00]	0,5005

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3aah 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 2.2.3.8 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Verstopfung Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=132)				Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	n			
	n	Ereignis	n		Ereignis						
Interaktion p-Wert											
Zeitpunkt der Debulking-Operation											
Primär	146	72 (49,3)	20,0 [14,5; NE]	79	41 (51,9)	19,7 [13,9;27,8]	0,96	[0,66; 1,42]	0,8331		
Intervall	99	57 (57,6)	19,8 [16,3;22,6]	45	25 (55,6)	19,4 [11,1; NE]	0,99	[0,63; 1,61]	0,9674		
Interaktion p-Wert											
Myriad tBRCA-Status											
tBRCAm	158	80 (50,6)	19,5 [15,2;25,3]	77	37 (48,1)	21,2 [13,7; NE]	1,02	[0,70; 1,53]	0,9119		
nicht tBRCAm	97	53 (54,6)	19,9 [14,5;24,2]	55	32 (58,2)	18,7 [13,8;24,1]	0,93	[0,61; 1,46]	0,7645		
Interaktion p-Wert											
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status											
sBRCAm	22	10 (45,5)	15,2 [ 7,9; NE]	7	4 (57,1)	9,6 [ 2,8; NE]	0,73	[0,24; 2,67]	0,6046		
gBRCAm	66	38 (57,6)	21,4 [14,5;25,1]	31	18 (58,1)	16,2 [11,3; NE]	0,91	[0,53; 1,64]	0,7568		
Nicht BRCAm	41	22 (53,7)	20,0 [13,8; NE]	22	14 (63,6)	13,8 [ 8,3; NE]	0,74	[0,38; 1,48]	0,3863		
Interaktion p-Wert											

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3aah 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 2.2.3.9 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Diarrhö Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=132)				Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	n			
	n	Ereignis	n		Ereignis						
1st line treatment outcome (IVRS)											
NED [PDS]	92	41 (44,6)	25,5 [16,8; NE]	48	22 (45,8)	22,3 [14,0;35,0]	0,94	[0,57; 1,61]	0,8216		
NED/CR [IDS]	74	32 (43,2)	NE [ NE; NE]	38	17 (44,7)	22,1 [13,8; NE]	0,93	[0,52; 1,71]	0,8080		
NED/CR [Chemo]	40	21 (52,5)	22,1 [ 8,3; NE]	20	8 (40,0)	25,2 [17,1; NE]	1,72	[0,79; 4,14]	0,1744		
PR	49	30 (61,2)	14,2 [11,3;21,6]	26	11 (42,3)	23,5 [ 8,3; NE]	1,36	[0,70; 2,84]	0,3765		
Interaktion p-Wert											
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)											
tBRCAm	150	74 (49,3)	24,0 [16,8;27,4]	65	29 (44,6)	25,2 [20,0;35,0]	1,13	[0,75; 1,77]	0,5671		
nicht tBRCAm	105	50 (47,6)	21,6 [11,5; NE]	67	29 (43,3)	22,1 [14,0; NE]	1,11	[0,71; 1,78]	0,6406		
Interaktion p-Wert											
1st line treatment outcome (eCRF)											
NED [PDS]	89	39 (43,8)	25,9 [16,6; NE]	47	20 (42,6)	35,0 [19,4;35,0]	1,02	[0,60; 1,78]	0,9448		
NED/CR [IDS]	74	34 (45,9)	24,0 [13,0; NE]	32	15 (46,9)	22,1 [13,8; NE]	1,00	[0,55; 1,89]	0,9961		
NED/CR [Chemo]	39	19 (48,7)	24,0 [ 8,7; NE]	18	7 (38,9)	25,2 [14,0; NE]	1,44	[0,63; 3,69]	0,3984		
PR	50	30 (60,0)	15,3 [11,3;25,5]	34	15 (44,1)	23,5 [11,3; NE]	1,32	[0,72; 2,53]	0,3727		
Interaktion p-Wert											
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)											
tBRCAm	147	72 (49,0)	24,0 [16,9;27,4]	67	29 (43,3)	25,2 [20,0;35,0]	1,14	[0,75; 1,78]	0,5531		
nicht tBRCAm	108	52 (48,1)	21,6 [11,4; NE]	65	29 (44,6)	22,1 [14,0; NE]	1,11	[0,71; 1,77]	0,6480		
Interaktion p-Wert											
Alter [Jahre]											
<65 Jahre	185	86 (46,5)	25,3 [16,9;27,4]	98	40 (40,8)	35,0 [20,7;35,0]	1,15	[0,80; 1,69]	0,4605		
>=65 Jahre	70	38 (54,3)	16,6 [11,3;30,9]	34	18 (52,9)	19,9 [12,7;22,2]	1,03	[0,59; 1,84]	0,9316		
Interaktion p-Wert											

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3aai 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 2.2.3.9 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Diarrhö Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=132)				Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	n	Ereignis			
	n	Ereignis	(Monate) [a]	n	Ereignis	(Monate) [a]					
FIGO Stadium											
III	182	91 (50,0)	23,3 [15,9;25,9]	90	40 (44,4)	22,2 [19,8;35,0]	1,16	[0,81; 1,70]	0,4296		
IV	73	33 (45,2)	25,0 [11,4; NE]	42	18 (42,9)	25,2 [13,9; NE]	1,02	[0,58; 1,85]	0,9529		
Interaktion p-Wert											0,7081
Region											
Europa	245	119 (48,6)	24,0 [16,6;25,9]	126	54 (42,9)	25,2 [19,8;35,0]	1,13	[0,82; 1,57]	0,4584		
Japan	10	5 (50,0)	16,6 [ 2,8; NE]	6	4 (66,7)	22,1 [ 5,5; NE]	1,01	[0,27; 4,08]	0,9893		
Interaktion p-Wert											0,8716
ECOG-PS-Status											
(0) Normale Aktivität	190	88 (46,3)	24,0 [16,8; NE]	100	44 (44,0)	25,2 [20,7;35,0]	1,07	[0,75; 1,55]	0,7142		
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	35 (57,4)	14,5 [ 8,7;25,7]	31	14 (45,2)	19,4 [12,3; NE]	1,32	[0,72; 2,53]	0,3741		
Interaktion p-Wert											0,5665
Baseline CA-125-Wert											
<=ULN	228	104 (45,6)	25,5 [21,6;30,9]	118	51 (43,2)	25,2 [19,8;35,0]	1,04	[0,75; 1,46]	0,8282		
>ULN	27	20 (74,1)	11,1 [ 5,7;16,6]	14	7 (50,0)	20,7 [ 5,7; NE]	1,96	[0,87; 5,01]	0,1079		
Interaktion p-Wert											0,1626
Histologisches Grading											
High grade	255	124 (48,6)	24,0 [16,6;25,9]	132	58 (43,9)	23,5 [19,9;35,0]	1,12	[0,82; 1,54]	0,4826		
Interaktion p-Wert											NC
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP											
Tumorrest	166	75 (45,2)	25,9 [16,8; NE]	80	36 (45,0)	22,2 [19,4;35,0]	1,00	[0,68; 1,51]	0,9954		
Kein Tumorrest	79	43 (54,4)	21,9 [11,3;25,7]	44	17 (38,6)	25,2 [17,1; NE]	1,46	[0,85; 2,64]	0,1759		

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3aai 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 2.2.3.9 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Diarrhö Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=132)				Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	n	Ereignis			
	n	Ereignis	(Monate) [a]	n	Ereignis	(Monate) [a]					
Interaktion p-Wert											0,2785
Zeitpunkt der Debulking-Operation											
Primär	146	71 (48,6)	24,0 [16,6;25,9]	79	32 (40,5)	25,2 [20,0;35,0]	1,23	[0,82; 1,89]	0,3246		
Intervall	99	47 (47,5)	24,0 [13,4; NE]	45	21 (46,7)	22,2 [13,9; NE]	1,00	[0,61; 1,71]	NC		
Interaktion p-Wert											0,5412
Myriad tBRCA-Status											
tBRCAm	158	74 (46,8)	25,3 [18,0;30,9]	77	32 (41,6)	25,2 [20,0;35,0]	1,08	[0,72; 1,66]	0,7041		
nicht tBRCAm	97	50 (51,5)	15,3 [11,1; NE]	55	26 (47,3)	22,1 [14,0; NE]	1,20	[0,76; 1,96]	0,4420		
Interaktion p-Wert											0,7450
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status											
sBRCAm	22	10 (45,5)	21,0 [ 5,6; NE]	7	2 (28,6)	NE [ NE; NE]	2,18	[0,57; 14,22]	0,2788		
gBRCAm	66	31 (47,0)	25,3 [14,5; NE]	31	13 (41,9)	23,5 [19,4;35,0]	1,29	[0,69; 2,56]	0,4346		
Nicht BRCAm	41	24 (58,5)	14,0 [ 5,7; NE]	22	13 (59,1)	19,4 [12,7; NE]	1,11	[0,58; 2,25]	0,7533		
Interaktion p-Wert											0,7106

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3aai 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 2.2.3.10 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Dyspnoe Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=132)				Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%)		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%)		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Hazard Ratio [b]				
	n	Ereignis		n	Ereignis						
1st line treatment outcome (IVRS)											
NED [PDS]	92	39 (42,4)	52,5 [17,9;52,5]	48	26 (54,2)	16,7 [ 8,5; NE]	0,63	[0,39; 1,06]	0,0797		
NED/CR [IDS]	74	41 (55,4)	17,3 [11,5;24,2]	38	19 (50,0)	18,9 [11,1; NE]	1,15	[0,67; 2,02]	0,6226		
NED/CR [Chemo]	40	20 (50,0)	22,1 [ 8,2; NE]	20	8 (40,0)	NE [ NE; NE]	1,59	[0,73; 3,84]	0,2522		
PR	49	25 (51,0)	15,4 [11,3; NE]	26	14 (53,8)	11,1 [ 2,9; NE]	0,71	[0,37; 1,40]	0,3087		
Interaktion p-Wert											
0,1644											
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)											
tBRCAm	150	67 (44,7)	31,0 [17,3; NE]	65	34 (52,3)	17,0 [11,1; NE]	0,76	[0,51; 1,16]	0,1967		
nicht tBRCAm	105	58 (55,2)	15,4 [11,3;23,4]	67	33 (49,3)	18,9 [11,1; NE]	1,12	[0,73; 1,73]	0,6156		
Interaktion p-Wert											
0,2043											
1st line treatment outcome (eCRF)											
NED [PDS]	89	37 (41,6)	52,5 [18,0;52,5]	47	24 (51,1)	17,0 [ 8,6; NE]	0,68	[0,41; 1,15]	0,1444		
NED/CR [IDS]	74	41 (55,4)	14,8 [ 8,3;31,0]	32	17 (53,1)	18,9 [ 8,5; NE]	1,13	[0,65; 2,04]	0,6772		
NED/CR [Chemo]	39	21 (53,8)	15,2 [ 4,5; NE]	18	8 (44,4)	11,1 [ 5,6; NE]	1,29	[0,59; 3,09]	0,5383		
PR	50	24 (48,0)	22,3 [12,1; NE]	34	17 (50,0)	19,7 [ 9,0; NE]	0,82	[0,45; 1,56]	0,5463		
Interaktion p-Wert											
0,4539											
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)											
tBRCAm	147	64 (43,5)	31,0 [18,0; NE]	67	35 (52,2)	17,0 [11,1; NE]	0,72	[0,48; 1,10]	0,1250		
nicht tBRCAm	108	61 (56,5)	15,3 [11,2;22,1]	65	32 (49,2)	18,9 [11,1; NE]	1,18	[0,77; 1,83]	0,4562		
Interaktion p-Wert											
0,1061											
Alter [Jahre]											
<65 Jahre	185	89 (48,1)	22,1 [16,6; NE]	98	49 (50,0)	19,7 [11,3; NE]	0,90	[0,64; 1,28]	0,5527		
>=65 Jahre	70	36 (51,4)	19,7 [11,3;52,5]	34	18 (52,9)	13,8 [ 8,4; NE]	0,87	[0,50; 1,57]	0,6407		
Interaktion p-Wert											
0,9293											

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3aaaj 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 2.2.3.10 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Dyspnoe Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=132)				Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%)		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%)		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Hazard Ratio [b]				
	n	Ereignis		n	Ereignis						
FIGO Stadium											
III	182	85 (46,7)	24,0 [17,9;52,5]	90	47 (52,2)	16,7 [11,1; NE]	0,81	[0,57; 1,17]	0,2532		
IV	73	40 (54,8)	14,8 [ 8,3; NE]	42	20 (47,6)	21,2 [13,8; NE]	1,13	[0,67; 1,98]	0,6425		
Interaktion p-Wert											
0,3026											
Region											
Europa	245	121 (49,4)	20,7 [16,0;52,5]	126	64 (50,8)	18,7 [12,3;24,9]	0,90	[0,66; 1,22]	0,4878		
Japan	10	4 (40,0)	NE [ NE; NE]	6	3 (50,0)	NE [ NE; NE]	0,81	[0,18; 4,10]	0,7814		
Interaktion p-Wert											
0,8931											
ECOG-PS-Status											
(0) Normale Aktivität	190	96 (50,5)	19,4 [15,2;52,5]	100	53 (53,0)	18,7 [11,1; NE]	0,92	[0,66; 1,30]	0,6406		
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	27 (44,3)	NE [ NE; NE]	31	14 (45,2)	18,9 [ 8,5; NE]	0,82	[0,44; 1,61]	0,5549		
Interaktion p-Wert											
0,7549											
Baseline CA-125-Wert											
<=ULN	228	110 (48,2)	22,3 [16,0;52,5]	118	58 (49,2)	19,7 [11,1; NE]	0,90	[0,66; 1,25]	0,5363		
>ULN	27	15 (55,6)	19,7 [ 5,6; NE]	14	9 (64,3)	13,8 [ 8,4;21,2]	0,85	[0,38; 2,01]	0,6936		
Interaktion p-Wert											
0,8839											
Histologisches Grading											
High grade	255	125 (49,0)	20,7 [16,0;52,5]	132	67 (50,8)	18,7 [12,3;24,9]	0,89	[0,67; 1,21]	0,4678		
Interaktion p-Wert											
NC											
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP											
Tumorrest	166	80 (48,2)	20,7 [16,6;52,5]	80	42 (52,5)	17,0 [12,1;24,9]	0,85	[0,59; 1,24]	0,3948		
Kein Tumorrest	79	38 (48,1)	23,4 [12,1; NE]	44	21 (47,7)	19,7 [ 8,7; NE]	0,97	[0,57; 1,68]	0,8997		

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3aaaj 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 2.2.3.10 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Dyspnoe Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Interaktion p-Wert									
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	66 (45,2)	52,5 [16,7;52,5]	79	40 (50,6)	18,7 [ 8,7; NE]	0,79	[0,53; 1,17]	0,2355
Intervall	99	52 (52,5)	19,9 [12,5;31,0]	45	23 (51,1)	18,9 [11,1; NE]	1,06	[0,66; 1,76]	0,8160
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	73 (46,2)	24,2 [16,6; NE]	77	38 (49,4)	19,7 [12,1; NE]	0,85	[0,58; 1,27]	0,4165
nicht tBRCAm	97	52 (53,6)	17,9 [12,5;24,2]	55	29 (52,7)	13,8 [ 8,5; NE]	0,98	[0,62; 1,56]	0,9207
Interaktion p-Wert									
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	7 (31,8)	NE [ NE; NE]	7	4 (57,1)	19,5 [ 2,8; NE]	0,54	[0,16; 2,05]	0,3379
gBRCAm	66	33 (50,0)	17,3 [11,3; NE]	31	17 (54,8)	16,7 [ 3,0; NE]	0,80	[0,45; 1,47]	0,4661
Nicht BRCAm	41	21 (51,2)	23,4 [14,8;52,5]	22	10 (45,5)	NE [ NE; NE]	1,09	[0,52; 2,43]	0,8225
Interaktion p-Wert									

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3aaj 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 2.2.3.11 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-C30 Symptomskala: Fatigue Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	68 (73,9)	5,6 [ 2,9;11,1]	48	36 (75,0)	5,7 [ 3,0; 8,5]	0,95	[0,64; 1,43]	0,7942
NED/CR [IDS]	74	58 (78,4)	5,4 [ 2,9; 8,3]	38	26 (68,4)	11,1 [ 5,5;16,8]	1,49	[0,95; 2,41]	0,0829
NED/CR [Chemo]	40	33 (82,5)	3,9 [ 2,9; 5,8]	20	15 (75,0)	9,8 [ 3,0;22,3]	1,61	[0,89; 3,05]	0,1171
PR	49	40 (81,6)	8,6 [ 3,0;11,3]	26	21 (80,8)	2,9 [ 2,8;13,8]	0,64	[0,38; 1,11]	0,1093
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	122 (81,3)	5,6 [ 3,0; 8,4]	65	50 (76,9)	5,7 [ 3,0; 9,3]	1,11	[0,80; 1,55]	0,5437
nicht tBRCAm	105	77 (73,3)	5,6 [ 3,0; 8,3]	67	48 (71,6)	8,1 [ 3,5;13,9]	1,10	[0,77; 1,59]	0,5939
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	65 (73,0)	5,6 [ 2,9; 8,4]	47	36 (76,6)	5,6 [ 3,0; 8,2]	0,89	[0,60; 1,35]	0,5792
NED/CR [IDS]	74	56 (75,7)	3,8 [ 2,8; 8,3]	32	22 (68,8)	10,2 [ 3,0;16,9]	1,45	[0,90; 2,42]	0,1311
NED/CR [Chemo]	39	32 (82,1)	5,2 [ 2,9; 8,6]	18	12 (66,7)	11,2 [ 3,0;22,3]	1,76	[0,93; 3,57]	0,0818
PR	50	43 (86,0)	8,5 [ 3,0;11,1]	34	28 (82,4)	5,5 [ 2,8;13,8]	0,83	[0,52; 1,34]	0,4354
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	119 (81,0)	5,6 [ 3,0; 8,6]	67	50 (74,6)	5,7 [ 3,0;11,1]	1,12	[0,81; 1,58]	0,4830
nicht tBRCAm	108	80 (74,1)	5,5 [ 3,0; 8,1]	65	48 (73,8)	7,9 [ 3,0;12,5]	1,09	[0,77; 1,57]	0,6264
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	147 (79,5)	5,6 [ 3,0; 5,8]	98	71 (72,4)	5,7 [ 3,0; 8,5]	1,14	[0,87; 1,53]	0,3465
>=65 Jahre	70	52 (74,3)	5,8 [ 3,0; 8,7]	34	27 (79,4)	11,1 [ 5,7;14,0]	1,03	[0,65; 1,66]	0,9081
Interaktion p-Wert									

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3aak 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 2.2.3.11 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-C30 Symptomskala: Fatigue Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]			
	n	Ereignis	(Monate) [a]	n	Ereignis	(Monate) [a]			
FIGO Stadium									
III	182	138 (75,8)	5,6 [ 3,2; 8,3]	90	66 (73,3)	6,0 [ 3,0;11,1]	1,09	[ 0,82; 1,47]	0,5492
IV	73	61 (83,6)	4,2 [ 2,9; 8,4]	42	32 (76,2)	5,7 [ 3,0;13,9]	1,18	[ 0,77; 1,83]	0,4529
Interaktion p-Wert									
0,7814									
Region									
Europa	245	194 (79,2)	5,6 [ 3,1; 5,8]	126	94 (74,6)	5,7 [ 5,5; 9,3]	1,13	[ 0,89; 1,45]	0,3285
Japan	10	5 (50,0)	8,3 [ 2,8; NE]	6	4 (66,7)	8,4 [ 2,8; NE]	0,69	[ 0,18; 2,79]	0,5834
Interaktion p-Wert									
0,4753									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	153 (80,5)	5,4 [ 3,0; 5,7]	100	77 (77,0)	5,7 [ 5,6; 8,5]	1,22	[ 0,93; 1,62]	0,1439
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	43 (70,5)	8,5 [ 3,0;22,0]	31	21 (67,7)	11,2 [ 2,9;16,6]	0,88	[ 0,53; 1,52]	0,6370
Interaktion p-Wert									
0,2810									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	176 (77,2)	5,6 [ 3,1; 7,9]	118	86 (72,9)	5,7 [ 5,0;11,1]	1,12	[ 0,87; 1,46]	0,3772
>ULN	27	23 (85,2)	3,0 [ 2,9;11,1]	14	12 (85,7)	8,5 [ 2,8;11,3]	1,03	[ 0,52; 2,15]	0,9273
Interaktion p-Wert									
0,8274									
Histologisches Grading									
High grade	255	199 (78,0)	5,6 [ 3,1; 6,0]	132	98 (74,2)	5,7 [ 5,5;11,1]	1,11	[ 0,88; 1,42]	0,3865
Interaktion p-Wert									
NC									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	124 (74,7)	5,1 [ 3,0; 5,7]	80	58 (72,5)	5,8 [ 5,0;11,1]	1,13	[ 0,83; 1,55]	0,4514
Kein Tumorrest	79	67 (84,8)	5,8 [ 3,0;11,0]	44	33 (75,0)	8,5 [ 3,0;14,0]	1,20	[ 0,79; 1,84]	0,3974

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3aak 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 2.2.3.11 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-C30 Symptomskala: Fatigue Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]			
	n	Ereignis	(Monate) [a]	n	Ereignis	(Monate) [a]			
Interaktion p-Wert									
0,8231									
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	114 (78,1)	5,6 [ 3,1; 8,4]	79	59 (74,7)	5,7 [ 3,0; 8,5]	1,01	[ 0,74; 1,39]	0,9691
Intervall	99	77 (77,8)	4,8 [ 2,9; 8,3]	45	32 (71,1)	11,1 [ 5,6;14,9]	1,43	[ 0,96; 2,19]	0,0832
Interaktion p-Wert									
0,1827									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	127 (80,4)	5,6 [ 3,1; 8,4]	77	55 (71,4)	5,7 [ 3,2;11,1]	1,16	[ 0,85; 1,61]	0,3426
nicht tBRCAm	97	72 (74,2)	5,4 [ 3,0; 5,8]	55	43 (78,2)	7,9 [ 3,0;12,5]	1,05	[ 0,72; 1,54]	0,8163
Interaktion p-Wert									
0,6706									
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	14 (63,6)	11,0 [ 5,6;22,1]	7	4 (57,1)	10,5 [ 2,8; NE]	1,03	[ 0,37; 3,63]	0,9621
gBRCAm	66	55 (83,3)	4,3 [ 2,9;11,1]	31	24 (77,4)	5,7 [ 2,9;13,9]	1,13	[ 0,71; 1,85]	0,6228
Nicht BRCAm	41	29 (70,7)	5,4 [ 2,8;11,3]	22	19 (86,4)	5,7 [ 2,8;13,9]	0,84	[ 0,47; 1,52]	0,5485
Interaktion p-Wert									
0,7388									

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3aak 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 2.2.3.12 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Finanzielle Schwierigkeiten Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=132)				Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]					
	n	Ereignis		n	Ereignis						
1st line treatment outcome (IVRS)											
NED [PDS]	92	24 (26,1)	NE [ NE; NE]	48	17 (35,4)	NE [ NE; NE]	0,59	[0,32; 1,11]	0,1007		
NED/CR [IDS]	74	24 (32,4)	NE [ NE; NE]	38	9 (23,7)	NE [ NE; NE]	1,36	[0,65; 3,09]	0,4205		
NED/CR [Chemo]	40	14 (35,0)	NE [ NE; NE]	20	11 (55,0)	13,9 [ 5,7; NE]	0,63	[0,28; 1,41]	0,2517		
PR	49	15 (30,6)	38,4 [22,3; NE]	26	11 (42,3)	19,2 [ 4,7; NE]	0,52	[0,24; 1,15]	0,1046		
Interaktion p-Wert											0,2519
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)											
tBRCAm	150	50 (33,3)	38,4 [38,4; NE]	65	25 (38,5)	NE [ NE; NE]	0,79	[0,49; 1,30]	0,3424		
nicht tBRCAm	105	27 (25,7)	NE [ NE; NE]	67	23 (34,3)	NE [ NE; NE]	0,61	[0,35; 1,08]	0,0872		
Interaktion p-Wert											0,4950
1st line treatment outcome (eCRF)											
NED [PDS]	89	25 (28,1)	NE [ NE; NE]	47	16 (34,0)	NE [ NE; NE]	0,68	[0,37; 1,30]	0,2407		
NED/CR [IDS]	74	24 (32,4)	NE [ NE; NE]	32	7 (21,9)	NE [ NE; NE]	1,49	[0,68; 3,75]	0,3352		
NED/CR [Chemo]	39	10 (25,6)	NE [ NE; NE]	18	10 (55,6)	13,3 [ 5,7; NE]	0,38	[0,15; 0,92]	0,0326*		
PR	50	17 (34,0)	38,4 [22,3; NE]	34	15 (44,1)	19,4 [ 8,8; NE]	0,62	[0,31; 1,27]	0,1869		
Interaktion p-Wert											0,1401
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)											
tBRCAm	147	50 (34,0)	38,4 [38,4; NE]	67	25 (37,3)	NE [ NE; NE]	0,83	[0,52; 1,36]	0,4409		
nicht tBRCAm	108	27 (25,0)	NE [ NE; NE]	65	23 (35,4)	NE [ NE; NE]	0,58	[0,33; 1,02]	0,0563		
Interaktion p-Wert											0,3381
Alter [Jahre]											
<65 Jahre	185	58 (31,4)	NE [ NE; NE]	98	38 (38,8)	NE [ NE; NE]	0,72	[0,48; 1,10]	0,1269		
>=65 Jahre	70	19 (27,1)	38,4 [38,4; NE]	34	10 (29,4)	NE [ NE; NE]	0,72	[0,34; 1,62]	0,4114		
Interaktion p-Wert											0,9903

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3aal 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 2.2.3.12 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Finanzielle Schwierigkeiten Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=132)				Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]					
	n	Ereignis		n	Ereignis						
FIGO Stadium											
III	182	58 (31,9)	NE [ NE; NE]	90	32 (35,6)	NE [ NE; NE]	0,77	[0,50; 1,20]	0,2466		
IV	73	19 (26,0)	38,4 [38,4; NE]	42	16 (38,1)	NE [ NE; NE]	0,59	[0,30; 1,16]	0,1236		
Interaktion p-Wert											0,5027
Region											
Europa	245	74 (30,2)	38,4 [38,4; NE]	126	47 (37,3)	NE [ NE; NE]	0,68	[0,48; 0,99]	0,0450*		
Japan	10	3 (30,0)	NE [ NE; NE]	6	1 (16,7)	NE [ NE; NE]	2,31	[0,30; 46,77]	0,4406		
Interaktion p-Wert											0,2612
ECOG-PS-Status											
(0) Normale Aktivität	190	58 (30,5)	38,4 [38,4; NE]	100	38 (38,0)	NE [ NE; NE]	0,72	[0,48; 1,09]	0,1191		
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	17 (27,9)	NE [ NE; NE]	31	10 (32,3)	NE [ NE; NE]	0,67	[0,31; 1,51]	0,3186		
Interaktion p-Wert											0,8661
Baseline CA-125-Wert											
<=ULN	228	69 (30,3)	38,4 [38,4; NE]	118	42 (35,6)	NE [ NE; NE]	0,72	[0,49; 1,07]	0,1036		
>ULN	27	8 (29,6)	NE [ NE; NE]	14	6 (42,9)	21,2 [11,3; NE]	0,68	[0,24; 2,07]	0,4808		
Interaktion p-Wert											0,9153
Histologisches Grading											
High grade	255	77 (30,2)	38,4 [38,4; NE]	132	48 (36,4)	NE [ NE; NE]	0,72	[0,50; 1,03]	0,0746		
Interaktion p-Wert											NC
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP											
Tumorrest	166	50 (30,1)	NE [ NE; NE]	80	23 (28,8)	NE [ NE; NE]	0,94	[0,58; 1,57]	0,8038		
Kein Tumorrest	79	24 (30,4)	38,4 [38,4; NE]	44	21 (47,7)	19,4 [11,3; NE]	0,53	[0,30; 0,97]	0,0399*		

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3aal 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 2.2.3.12 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Finanzielle Schwierigkeiten Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Interaktion p-Wert									
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	40 (27,4)	NE [ NE; NE]	79	32 (40,5)	NE [ NE; NE]	0,54	[0,34; 0,86]	0,0107*
Intervall	99	34 (34,3)	NE [ NE; NE]	45	12 (26,7)	NE [ NE; NE]	1,31	[0,70; 2,64]	0,4063
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	54 (34,2)	38,4 [38,4; NE]	77	31 (40,3)	NE [ NE; NE]	0,72	[0,47; 1,14]	0,1617
nicht tBRCAm	97	23 (23,7)	NE [ NE; NE]	55	17 (30,9)	NE [ NE; NE]	0,67	[0,36; 1,28]	0,2187
Interaktion p-Wert									
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	7 (31,8)	38,4 [11,1; NE]	7	3 (42,9)	NE [ NE; NE]	0,63	[0,17; 2,95]	0,5192
gBRCAm	66	22 (33,3)	NE [ NE; NE]	31	9 (29,0)	NE [ NE; NE]	1,11	[0,53; 2,55]	0,7828
Nicht BRCAm	41	10 (24,4)	NE [ NE; NE]	22	7 (31,8)	NE [ NE; NE]	0,72	[0,28; 1,98]	0,5072
Interaktion p-Wert									

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3aal 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 2.2.3.13 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-C30 Symptomskala: Übelkeit und Erbrechen Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	66 (71,7)	5,7 [ 3,0;11,1]	48	26 (54,2)	16,9 [ 9,7; NE]	1,75	[1,12; 2,80]	0,0125*
NED/CR [IDS]	74	54 (73,0)	5,6 [ 2,9; 8,7]	38	20 (52,6)	19,2 [11,1; NE]	2,05	[1,25; 3,51]	0,0042*
NED/CR [Chemo]	40	27 (67,5)	5,7 [ 3,1;13,8]	20	11 (55,0)	19,3 [ 8,3; NE]	1,87	[0,95; 3,94]	0,0694
PR	49	31 (63,3)	11,1 [ 3,1;16,9]	26	13 (50,0)	19,9 [ 9,7;27,0]	1,53	[0,82; 3,02]	0,1899
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	104 (69,3)	5,8 [ 3,5;11,0]	65	34 (52,3)	19,7 [11,4;27,0]	1,90	[1,31; 2,84]	0,0006*
nicht tBRCAm	105	74 (70,5)	5,7 [ 5,4;11,1]	67	36 (53,7)	17,4 [ 9,7;25,0]	1,72	[1,16; 2,59]	0,0062*
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	65 (73,0)	5,6 [ 2,9;11,0]	47	25 (53,2)	17,4 [ 9,7; NE]	1,90	[1,21; 3,06]	0,0047*
NED/CR [IDS]	74	53 (71,6)	5,6 [ 2,9; 8,7]	32	19 (59,4)	16,2 [ 9,6;24,4]	1,74	[1,05; 3,01]	0,0322*
NED/CR [Chemo]	39	25 (64,1)	7,1 [ 4,5;16,8]	18	9 (50,0)	19,3 [11,1; NE]	1,84	[0,89; 4,16]	0,1034
PR	50	32 (64,0)	11,0 [ 3,0;19,4]	34	17 (50,0)	19,9 [ 9,7; NE]	1,57	[0,88; 2,89]	0,1256
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	102 (69,4)	5,8 [ 3,4;11,0]	67	34 (50,7)	20,7 [14,3; NE]	1,95	[1,34; 2,91]	0,0004*
nicht tBRCAm	108	76 (70,4)	5,7 [ 5,5;11,1]	65	36 (55,4)	16,6 [ 9,7;24,4]	1,67	[1,13; 2,51]	0,0093*
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	133 (71,9)	5,7 [ 3,2; 8,4]	98	54 (55,1)	19,2 [11,2;24,4]	1,81	[1,32; 2,50]	0,0002*
>=65 Jahre	70	45 (64,3)	11,1 [ 5,6;14,1]	34	16 (47,1)	19,9 [11,3; NE]	1,83	[1,06; 3,34]	0,0303*
Interaktion p-Wert									

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3aam 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 2.2.3.13 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-C30 Symptomskala: Übelkeit und Erbrechen Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	125 (68,7)	6,2 [ 5,6;11,1]	90	46 (51,1)	19,7 [12,7;25,0]	1,87	[1,35; 2,65]	0,0002*
IV	73	53 (72,6)	5,6 [ 3,0;11,1]	42	24 (57,1)	16,6 [ 8,3;27,0]	1,69	[1,05; 2,78]	0,0294*
Interaktion p-Wert								0,7267	
Region									
Europa	245	171 (69,8)	5,8 [ 5,5; 8,7]	126	66 (52,4)	18,7 [11,4;23,5]	1,80	[1,36; 2,41]	<0,0001*
Japan	10	7 (70,0)	5,7 [ 2,8; NE]	6	4 (66,7)	23,6 [ 8,1;25,0]	1,83	[0,55; 7,00]	0,3252
Interaktion p-Wert								0,9780	
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	140 (73,7)	5,7 [ 4,2; 8,3]	100	55 (55,0)	18,7 [11,3;25,0]	2,02	[1,49; 2,79]	<0,0001*
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	36 (59,0)	10,1 [ 4,5;25,7]	31	15 (48,4)	19,7 [11,1; NE]	1,33	[0,74; 2,51]	0,3406
Interaktion p-Wert								0,2385	
Baseline CA-125-Wert									
<-ULN	228	161 (70,6)	5,7 [ 5,5; 8,6]	118	65 (55,1)	18,7 [12,3;22,3]	1,74	[1,31; 2,34]	<0,0001*
>ULN	27	17 (63,0)	11,1 [ 3,0;20,0]	14	5 (35,7)	NE [ NE; NE]	2,55	[1,01; 7,76]	0,0482*
Interaktion p-Wert								0,4614	
Histologisches Grading									
High grade	255	178 (69,8)	5,8 [ 5,6; 8,7]	132	70 (53,0)	19,2 [12,7;23,5]	1,80	[1,37; 2,39]	<0,0001*
Interaktion p-Wert								NC	
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	121 (72,9)	5,6 [ 3,1; 8,4]	80	44 (55,0)	17,4 [11,1;22,1]	1,85	[1,32; 2,65]	0,0003*
Kein Tumorrest	79	52 (65,8)	8,3 [ 5,6;12,1]	44	23 (52,3)	18,7 [11,1; NE]	1,62	[1,005; 2,70]	0,0478*

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3aam 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 2.2.3.13 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-C30 Symptomskala: Übelkeit und Erbrechen Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Interaktion p-Wert								0,6613	
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	105 (71,9)	5,8 [ 4,5;11,1]	79	41 (51,9)	18,7 [11,2; NE]	1,82	[1,28; 2,64]	0,0008*
Intervall	99	68 (68,7)	5,7 [ 3,1;11,1]	45	26 (57,8)	16,2 [11,1;24,4]	1,72	[1,11; 2,75]	0,0152*
Interaktion p-Wert								0,8490	
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	109 (69,0)	5,8 [ 3,5;11,0]	77	37 (48,1)	22,1 [16,6; NE]	2,05	[1,43; 3,02]	<0,0001*
nicht tBRCAm	97	69 (71,1)	5,7 [ 5,4;11,1]	55	33 (60,0)	12,7 [ 8,5;19,9]	1,52	[1,01; 2,33]	0,0424*
Interaktion p-Wert								0,2939	
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	11 (50,0)	13,8 [ 2,8; NE]	7	4 (57,1)	22,6 [ 2,8; NE]	1,02	[0,35; 3,69]	0,9713
gBRCAm	66	48 (72,7)	3,8 [ 2,9; 6,2]	31	18 (58,1)	19,2 [11,3;27,0]	1,90	[1,13; 3,36]	0,0156*
Nicht BRCAm	41	33 (80,5)	5,6 [ 2,8; 8,3]	22	14 (63,6)	12,3 [ 8,1; NE]	1,91	[1,04; 3,70]	0,0352*
Interaktion p-Wert								0,6275	

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3aam 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 2.2.3.14 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-C30 Symptomskala: Schmerzen Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	66 (71,7)	8,3 [ 5,6;11,2]	48	33 (68,8)	3,1 [ 2,9;11,5]	0,86	[0,57; 1,33]	0,4991
NED/CR [IDS]	74	58 (78,4)	5,6 [ 2,9; 5,9]	38	28 (73,7)	5,6 [ 2,9; 7,6]	1,12	[0,72; 1,78]	0,6241
NED/CR [Chemo]	40	29 (72,5)	5,6 [ 3,0;11,2]	20	13 (65,0)	7,3 [ 3,0; NE]	1,34	[0,71; 2,67]	0,3711
PR	49	30 (61,2)	8,3 [ 5,5;19,5]	26	21 (80,8)	5,6 [ 2,8;12,9]	0,55	[0,31; 0,97]	0,0382*
Interaktion p-Wert									
0,1467									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	105 (70,0)	5,8 [ 4,2; 8,4]	65	45 (69,2)	6,0 [ 4,9;13,8]	1,07	[0,76; 1,53]	0,7137
nicht tBRCAm	105	78 (74,3)	5,9 [ 5,6; 8,4]	67	50 (74,6)	3,0 [ 2,9; 6,0]	0,77	[0,55; 1,11]	0,1652
Interaktion p-Wert									
0,2083									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	66 (74,2)	8,1 [ 5,3;11,1]	47	33 (70,2)	3,0 [ 2,9;11,2]	0,90	[0,60; 1,38]	0,6175
NED/CR [IDS]	74	59 (79,7)	5,5 [ 2,8; 5,9]	32	24 (75,0)	5,7 [ 2,9; 8,1]	1,23	[0,77; 2,01]	0,3920
NED/CR [Chemo]	39	25 (64,1)	8,5 [ 3,0;15,2]	18	11 (61,1)	8,7 [ 3,5; NE]	1,05	[0,53; 2,22]	0,8981
PR	50	32 (64,0)	8,3 [ 5,5;18,7]	34	26 (76,5)	5,6 [ 2,9;12,9]	0,65	[0,39; 1,10]	0,1050
Interaktion p-Wert									
0,3445									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	102 (69,4)	5,8 [ 4,2; 8,4]	67	46 (68,7)	5,9 [ 4,9;13,8]	1,05	[0,74; 1,50]	0,7960
nicht tBRCAm	108	81 (75,0)	5,9 [ 5,6; 8,4]	65	49 (75,4)	3,0 [ 2,9; 8,1]	0,79	[0,55; 1,13]	0,1890
Interaktion p-Wert									
0,2586									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	138 (74,6)	5,8 [ 4,9; 8,3]	98	70 (71,4)	5,6 [ 3,0; 8,7]	0,97	[0,73; 1,31]	0,8627
>=65 Jahre	70	45 (64,3)	5,8 [ 5,6;11,1]	34	25 (73,5)	5,6 [ 2,9;11,1]	0,75	[0,47; 1,25]	0,2664
Interaktion p-Wert									
0,3795									

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3aan 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 2.2.3.14 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-C30 Symptomskala: Schmerzen Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	127 (69,8)	7,8 [ 5,6; 8,5]	90	67 (74,4)	5,6 [ 3,0; 7,6]	0,81	[0,60; 1,09]	0,1571
IV	73	56 (76,7)	5,6 [ 3,0; 8,3]	42	28 (66,7)	5,6 [ 3,0;13,9]	1,23	[0,79; 1,97]	0,3571
Interaktion p-Wert									
0,1194									
Region									
Europa	245	179 (73,1)	5,8 [ 5,6; 8,3]	126	91 (72,2)	5,6 [ 3,0; 7,6]	0,93	[0,72; 1,20]	0,5599
Japan	10	4 (40,0)	NE [ NE; NE]	6	4 (66,7)	13,5 [ 2,8; NE]	0,51	[0,12; 2,16]	0,3469
Interaktion p-Wert									
0,4102									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	140 (73,7)	5,7 [ 5,6; 8,3]	100	73 (73,0)	5,6 [ 3,0; 7,6]	0,94	[0,71; 1,26]	0,6922
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	40 (65,6)	8,3 [ 3,0;14,5]	31	22 (71,0)	5,6 [ 3,0;16,9]	0,85	[0,51; 1,45]	0,5429
Interaktion p-Wert									
0,7276									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	166 (72,8)	6,2 [ 5,6; 8,4]	118	86 (72,9)	5,6 [ 3,0; 8,1]	0,92	[0,71; 1,20]	0,5313
>ULN	27	17 (63,0)	5,6 [ 3,0; NE]	14	9 (64,3)	6,6 [ 2,8; NE]	0,85	[0,39; 2,00]	0,6954
Interaktion p-Wert									
0,8553									
Histologisches Grading									
High grade	255	183 (71,8)	5,8 [ 5,6; 8,3]	132	95 (72,0)	5,6 [ 3,0; 8,1]	0,91	[0,71; 1,17]	0,4717
Interaktion p-Wert									
NC									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	126 (75,9)	5,7 [ 4,2; 8,3]	80	58 (72,5)	5,5 [ 3,0; 7,6]	0,99	[0,73; 1,36]	0,9652
Kein Tumorrest	79	50 (63,3)	8,5 [ 5,7;15,2]	44	30 (68,2)	6,0 [ 3,0;11,2]	0,78	[0,50; 1,23]	0,2779

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3aan 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 2.2.3.14 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-C30 Symptomskala: Schmerzen Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=132)				Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	n			
	n	Ereignis	n		Ereignis						
Interaktion p-Wert											
Zeitpunkt der Debulking-Operation											
Primär	146	102 (69,9)	8,4 [ 5,7;11,2]	79	53 (67,1)	5,7 [ 3,0;11,1]	0,90	[ 0,65; 1,27]	0,5516		
Intervall	99	74 (74,7)	5,6 [ 3,2; 6,3]	45	35 (77,8)	5,6 [ 2,9; 8,1]	0,94	[ 0,63; 1,42]	0,7522		
Interaktion p-Wert											
Myriad tBRCA-Status											
tBRCAm	158	111 (70,3)	6,2 [ 4,9; 8,4]	77	50 (64,9)	6,0 [ 5,2;13,8]	1,11	[ 0,80; 1,57]	0,5234		
nicht tBRCAm	97	72 (74,2)	5,8 [ 5,6; 8,3]	55	45 (81,8)	2,9 [ 2,9; 5,8]	0,68	[ 0,47; 0,998]	0,0488*		
Interaktion p-Wert											
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status											
sBRCAm	22	14 (63,6)	7,9 [ 2,9;19,4]	7	3 (42,9)	NE [ NE; NE]	1,63	[ 0,53; 7,09]	0,4207		
gBRCAm	66	48 (72,7)	4,9 [ 3,0;11,1]	31	21 (67,7)	11,5 [ 5,8;22,2]	1,26	[ 0,76; 2,15]	0,3716		
Nicht BRCAm	41	28 (68,3)	5,9 [ 4,9;14,8]	22	20 (90,9)	2,8 [ 2,8; 2,9]	0,39	[ 0,22; 0,70]	0,0021*		
Interaktion p-Wert											

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3aan 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 2.2.3.15 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Schlaflosigkeit Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=132)				Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	n			
	n	Ereignis	n		Ereignis						
1st line treatment outcome (IVRS)											
NED [PDS]	92	57 (62,0)	11,0 [ 5,8;16,6]	48	36 (75,0)	5,6 [ 3,0; 9,2]	0,60	[ 0,40; 0,92]	0,0199*		
NED/CR [IDS]	74	41 (55,4)	14,0 [ 7,9; NE]	38	26 (68,4)	8,5 [ 3,1;21,2]	0,72	[ 0,44; 1,18]	0,1886		
NED/CR [Chemo]	40	29 (72,5)	11,3 [ 5,7;21,9]	20	15 (75,0)	7,8 [ 2,9;22,0]	0,89	[ 0,48; 1,70]	0,7120		
PR	49	32 (65,3)	11,3 [ 5,8;22,3]	26	14 (53,8)	11,1 [ 5,6; NE]	1,05	[ 0,57; 2,04]	0,8717		
Interaktion p-Wert											
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)											
tBRCAm	150	91 (60,7)	11,3 [ 8,4;16,6]	65	43 (66,2)	10,3 [ 5,6;13,9]	0,85	[ 0,60; 1,23]	0,3873		
nicht tBRCAm	105	68 (64,8)	11,2 [ 8,3;16,6]	67	48 (71,6)	5,7 [ 3,0;11,1]	0,67	[ 0,46; 0,97]	0,0351*		
Interaktion p-Wert											
1st line treatment outcome (eCRF)											
NED [PDS]	89	53 (59,6)	11,0 [ 5,8;23,3]	47	35 (74,5)	5,6 [ 3,0; 8,5]	0,57	[ 0,37; 0,88]	0,0113*		
NED/CR [IDS]	74	41 (55,4)	13,9 [ 8,3; NE]	32	22 (68,8)	8,4 [ 3,1;21,2]	0,69	[ 0,42; 1,19]	0,1766		
NED/CR [Chemo]	39	27 (69,2)	11,3 [ 5,6;21,9]	18	13 (72,2)	10,3 [ 3,0;11,2]	0,81	[ 0,42; 1,62]	0,5310		
PR	50	35 (70,0)	11,0 [ 5,6;17,4]	34	20 (58,8)	11,3 [ 5,6;22,3]	1,19	[ 0,70; 2,10]	0,5280		
Interaktion p-Wert											
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)											
tBRCAm	147	88 (59,9)	13,4 [ 8,4;19,8]	67	44 (65,7)	10,3 [ 5,6;14,1]	0,83	[ 0,58; 1,21]	0,3282		
nicht tBRCAm	108	71 (65,7)	11,2 [ 8,3;14,0]	65	47 (72,3)	5,6 [ 2,9;11,1]	0,68	[ 0,47; 0,99]	0,0430*		
Interaktion p-Wert											
Alter [Jahre]											
<65 Jahre	185	117 (63,2)	11,3 [ 8,4;15,2]	98	69 (70,4)	5,6 [ 3,0;10,3]	0,71	[ 0,53; 0,96]	0,0285*		
>=65 Jahre	70	42 (60,0)	11,3 [ 5,8;19,3]	34	22 (64,7)	11,1 [ 8,3;17,0]	0,87	[ 0,53; 1,49]	0,6127		
Interaktion p-Wert											

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3aa0 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 2.2.3.15 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Schlaflosigkeit Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	117 (64,3)	11,3 [ 8,3;15,2]	90	61 (67,8)	8,5 [ 5,6;12,7]	0,85	[0,62; 1,16]	0,2989
IV	73	42 (57,5)	11,2 [ 8,3;22,3]	42	30 (71,4)	8,3 [ 2,8;11,2]	0,56	[0,35; 0,91]	0,0193*
Interaktion p-Wert									0,1579
Region									
Europa	245	156 (63,7)	11,1 [ 8,4;13,9]	126	86 (68,3)	8,3 [ 5,6;11,1]	0,77	[0,60; 1,01]	0,0589
Japan	10	3 (30,0)	NE [ NE; NE]	6	5 (83,3)	22,1 [ 2,8;24,0]	0,30	[0,06; 1,22]	0,0928
Interaktion p-Wert									0,1942
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	119 (62,6)	11,4 [ 8,4;16,6]	100	70 (70,0)	7,4 [ 5,2;11,1]	0,74	[0,55; 1,001]	0,0509
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	36 (59,0)	11,1 [ 5,8;25,7]	31	21 (67,7)	11,1 [ 3,2;16,9]	0,73	[0,43; 1,28]	0,2691
Interaktion p-Wert									0,9756
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	143 (62,7)	11,4 [ 8,4;14,1]	118	81 (68,6)	8,3 [ 5,6;11,2]	0,76	[0,58; 1,00002]	0,0500
>ULN	27	16 (59,3)	11,0 [ 5,7;20,0]	14	10 (71,4)	8,3 [ 2,9;21,2]	0,70	[0,32; 1,61]	0,3906
Interaktion p-Wert									0,8612
Histologisches Grading									
High grade	255	159 (62,4)	11,3 [ 8,4;14,0]	132	91 (68,9)	8,3 [ 5,6;11,1]	0,75	[0,58; 0,98]	0,0330*
Interaktion p-Wert									NC
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorst	166	97 (58,4)	11,3 [ 8,4;17,3]	80	58 (72,5)	5,7 [ 3,0; 8,5]	0,62	[0,45; 0,86]	0,0045*
Kein Tumorst	79	58 (73,4)	11,1 [ 5,7;14,0]	44	29 (65,9)	11,1 [ 3,5;17,0]	1,07	[0,69; 1,69]	0,7705

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3aao 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 2.2.3.15 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Schlaflosigkeit Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Interaktion p-Wert									0,0490*
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	96 (65,8)	11,0 [ 8,3;13,8]	79	56 (70,9)	5,7 [ 3,0;10,3]	0,74	[0,53; 1,03]	0,0748
Intervall	99	59 (59,6)	13,8 [ 8,3;18,6]	45	31 (68,9)	11,1 [ 5,6;16,9]	0,77	[0,50; 1,20]	0,2473
Interaktion p-Wert									0,8742
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	95 (60,1)	11,3 [ 8,4;15,9]	77	50 (64,9)	8,5 [ 5,2;11,3]	0,79	[0,56; 1,12]	0,1840
nicht tBRCAm	97	64 (66,0)	11,2 [ 5,8;17,4]	55	41 (74,5)	8,3 [ 3,2;11,1]	0,71	[0,48; 1,06]	0,0909
Interaktion p-Wert									0,6831
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	15 (68,2)	8,5 [ 3,0;14,1]	7	5 (71,4)	2,8 [ 2,8; NE]	0,46	[0,18; 1,42]	0,1613
gBRCAm	66	43 (65,2)	8,4 [ 5,8;14,1]	31	20 (64,5)	13,9 [ 5,6;22,3]	1,09	[0,65; 1,89]	0,7512
Nicht BRCAm	41	26 (63,4)	13,8 [ 8,5;25,7]	22	17 (77,3)	8,3 [ 2,8;12,7]	0,61	[0,33; 1,15]	0,1225
Interaktion p-Wert									0,2111

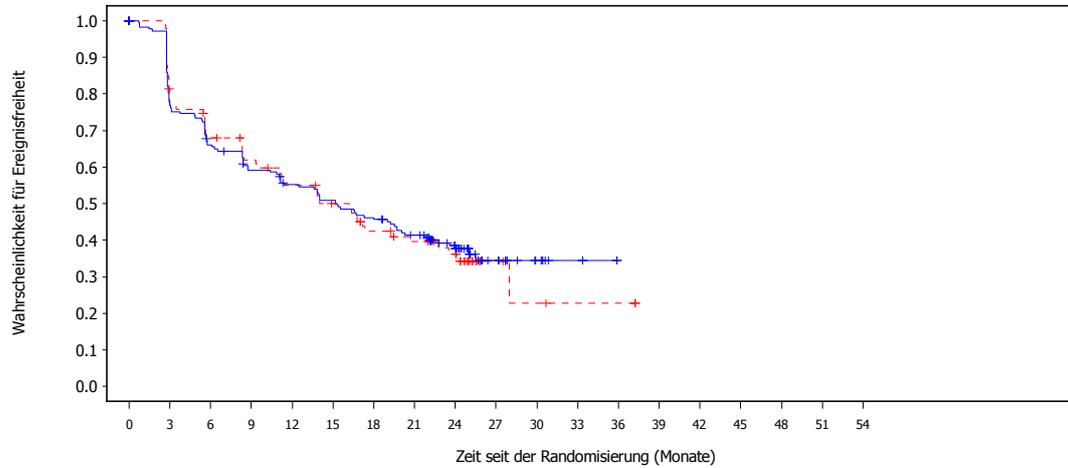
Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3aao 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 2.2.4.1 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Allgemeine Lebensqualität/Gesundheitsszustand Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung for Alter [Jahre]<65 Jahre Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



— Olaparib + bevacizumab      - - - Placebo + bevacizumab

Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

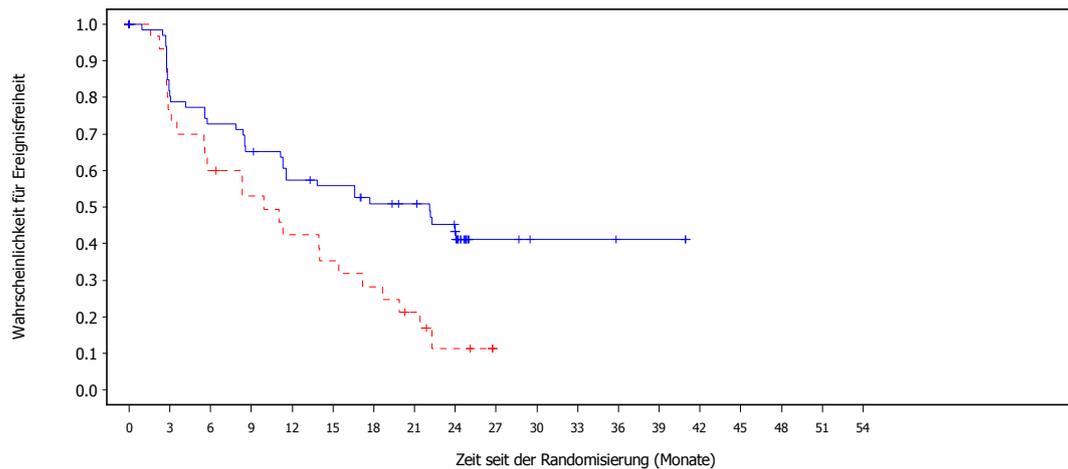
185	137	116	102	93	86	78	67	45	16	8	3	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
98	72	60	53	46	40	32	28	21	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ctesubpr\_v3.sas gctesubpr\_v3dab 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 2.2.4.2 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Allgemeine Lebensqualität/Gesundheitsszustand Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung for Alter [Jahre]>=65 Jahre Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



— Olaparib + bevacizumab      - - - Placebo + bevacizumab

Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

70	54	48	43	37	35	30	28	20	4	2	2	1	1	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
34	23	18	15	12	10	8	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

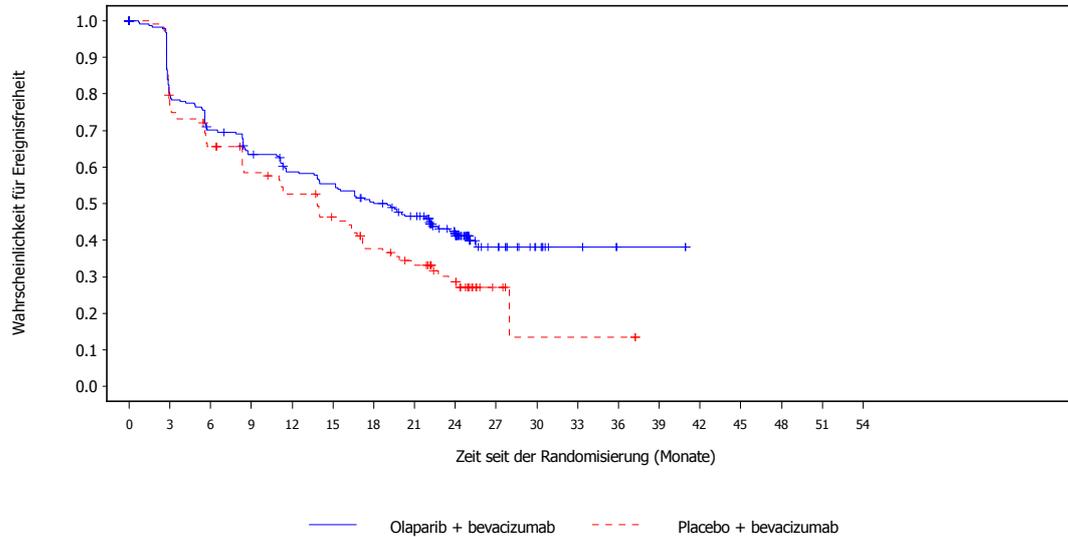
Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ctesubpr\_v3.sas gctesubpr\_v3dab 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 2.2.4.3 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Allgemeine Lebensqualität/Gesundheitsszustand Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung for Baseline CA-125-Wert<=ULN Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

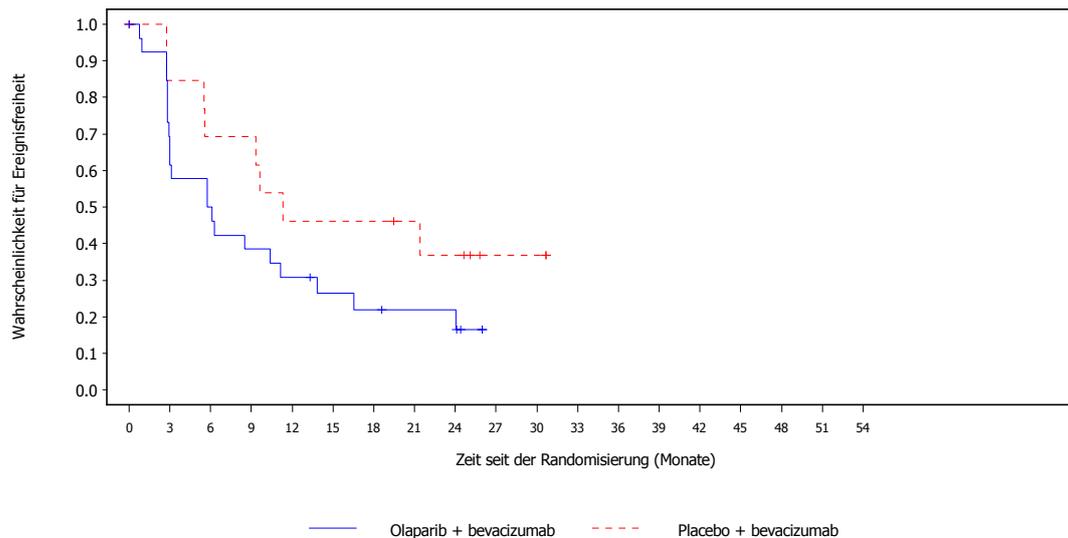
228	174	151	135	122	115	103	91	61	20	10	5	1	1	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
118	84	69	59	52	44	34	28	19	4	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ctesubpr\_v3.sas gctesubpr\_v3dac 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 2.2.4.4 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Allgemeine Lebensqualität/Gesundheitsszustand Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung for Baseline CA-125-Wert>ULN Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

27	17	13	10	8	6	5	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
14	11	9	9	6	6	6	5	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

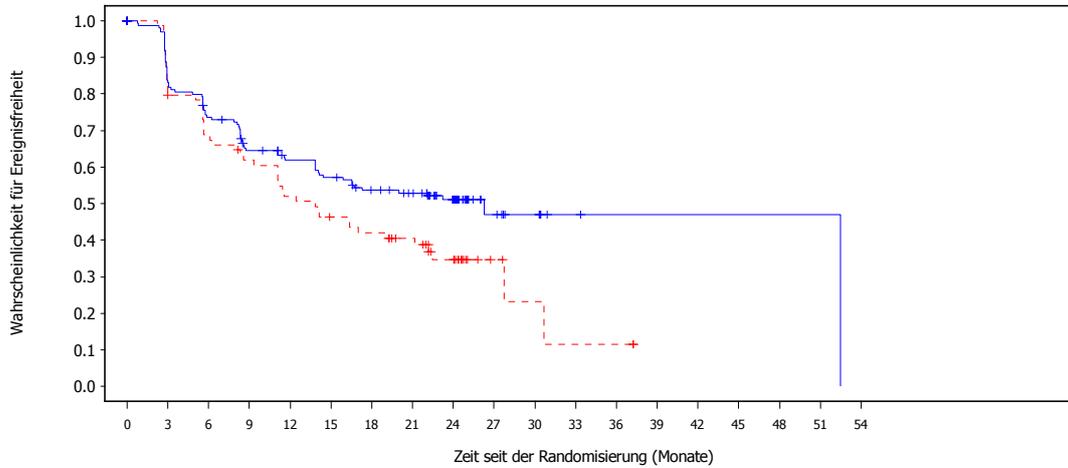
Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ctesubpr\_v3.sas gctesubpr\_v3dac 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 2.2.4.5 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Funktionsskala: Körper Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung for Makroskopische Restekrankung nach Debulking OP=Tumorrest  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



— Olaparib + bevacizumab      - - - Placebo + bevacizumab

Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

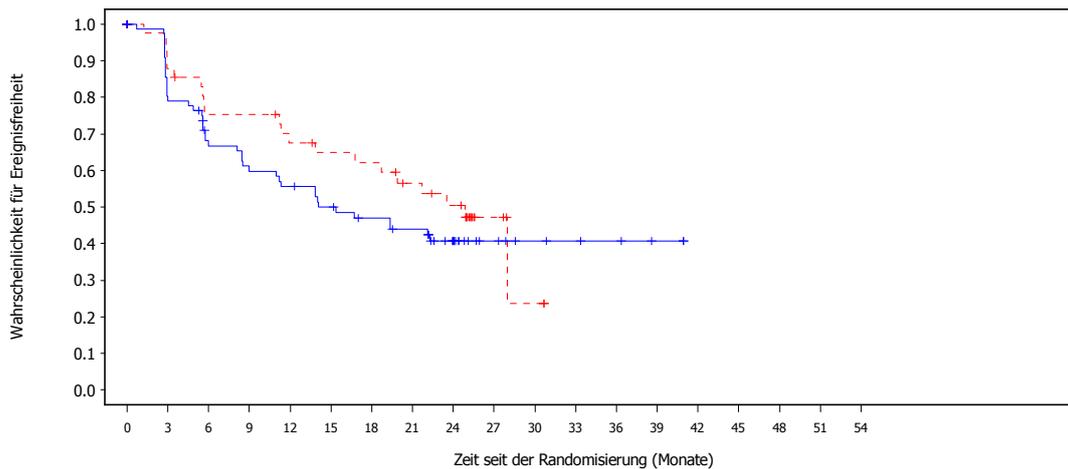
166	133	116	99	91	84	75	70	52	11	7	2	1	1	1	1	1	0	0	Olaparib + bevacizumab
80	61	50	44	37	32	29	24	16	4	2	1	1	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ctesubpr\_v3.sas gctesubpr\_v3daf 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 2.2.4.6 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Funktionsskala: Körper Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung for Makroskopische Restekrankung nach Debulking OP=Kein Tumorrest  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



— Olaparib + bevacizumab      - - - Placebo + bevacizumab

Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

79	60	48	44	40	35	31	28	18	8	5	4	3	1	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
44	36	30	30	26	24	23	19	16	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

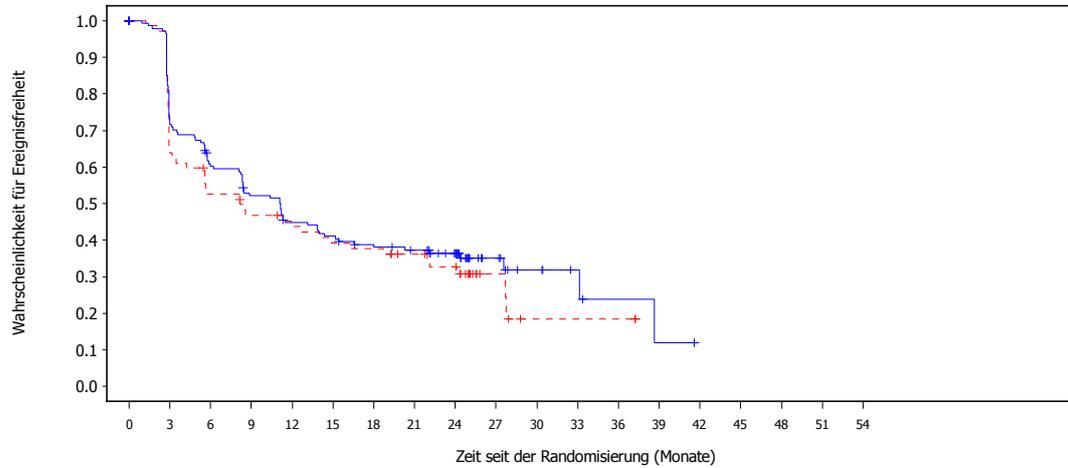
Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ctesubpr\_v3.sas gctesubpr\_v3daf 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 2.2.4.7 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Funktionsskala: Rolle Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung for Zeitpunkt der Debulking-Operation=Primär Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



— Olaparib + bevacizumab    - - - Placebo + bevacizumab

Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

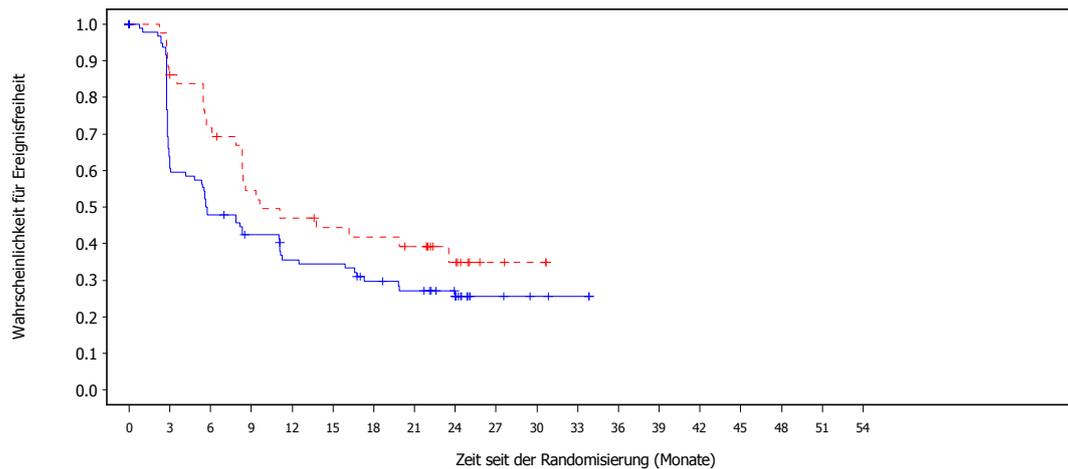
146	102	83	71	60	55	50	46	37	13	7	4	2	1	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
79	47	37	32	29	26	25	21	18	5	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ctesubpr\_v3.sas gctesubpr\_v3dah 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 2.2.4.8 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Funktionsskala: Rolle Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung for Zeitpunkt der Debulking-Operation=Intervall Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



— Olaparib + bevacizumab    - - - Placebo + bevacizumab

Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

99	58	45	38	31	30	24	21	14	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
45	37	30	22	19	17	16	14	8	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

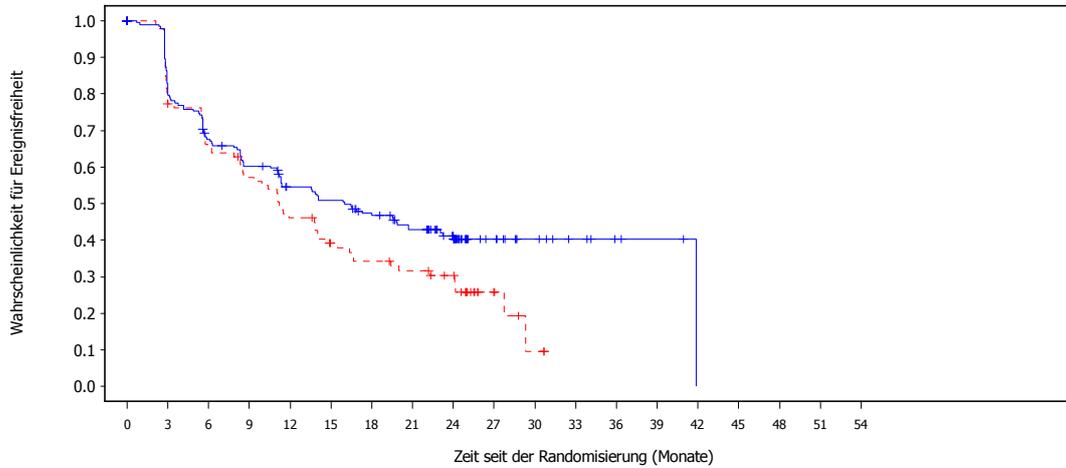
Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ctesubpr\_v3.sas gctesubpr\_v3dah 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 2.2.4.9 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Funktionsskala: Sozial Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung for ECOG-PS-Status=(0) Normale Aktivität Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



— Olaparib + bevacizumab      - - - Placebo + bevacizumab

Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

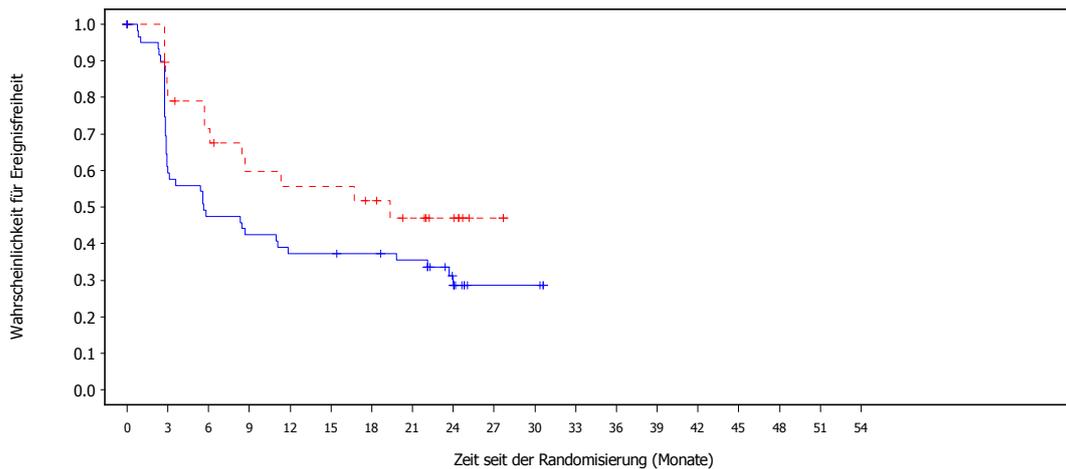
190	147	121	107	92	86	76	65	46	17	10	6	3	2	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
100	71	59	51	41	32	28	25	21	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ctesubpr\_v3.sas gctesubpr\_v3daj 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 2.2.4.10 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Funktionsskala: Sozial Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung for ECOG-PS-Status=(1) Eingeschränkte Aktivität Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



— Olaparib + bevacizumab      - - - Placebo + bevacizumab

Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

61	36	28	25	22	22	21	19	11	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
31	23	19	15	14	14	12	9	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

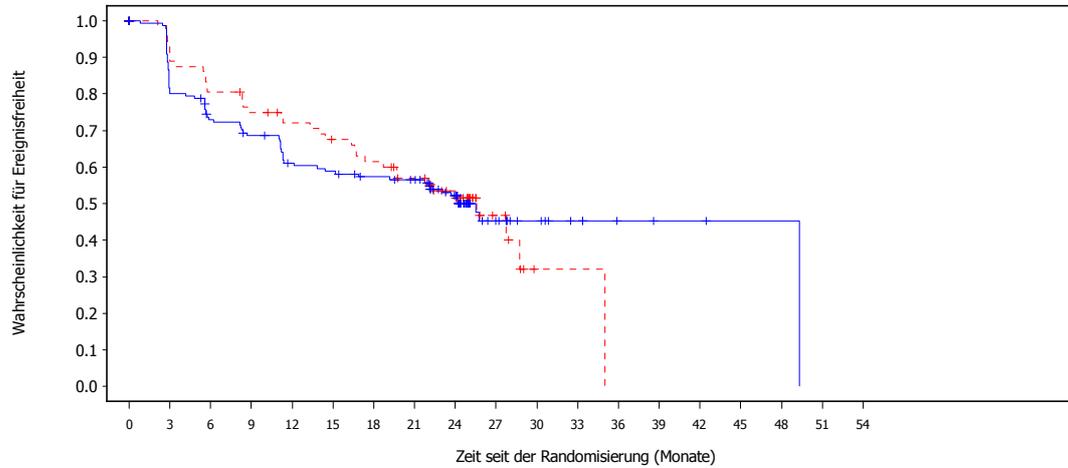
Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ctesubpr\_v3.sas gctesubpr\_v3daj 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 2.2.4.11 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Appetitverlust Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung for Zeitpunkt der Debulking-Operation=Primär  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



— Olaparib + bevacizumab      - - - Placebo + bevacizumab

Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

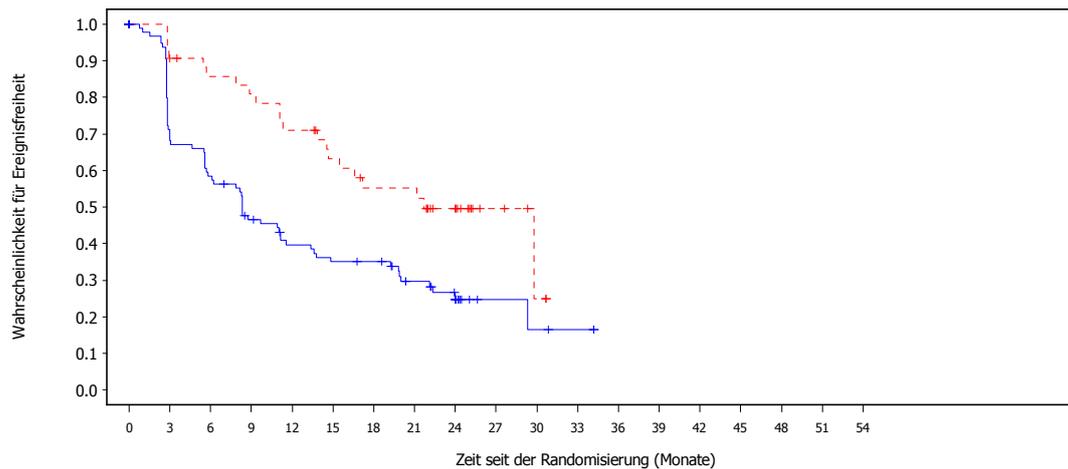
146	114	100	93	81	78	73	70	54	16	10	6	3	2	2	1	1	0	0	Olaparib + bevacizumab
79	67	58	53	49	45	41	35	27	8	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ctesubpr\_v3.sas gctesubpr\_v3dal 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 2.2.4.12 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Appetitverlust Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung for Zeitpunkt der Debulking-Operation=Intervall  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



— Olaparib + bevacizumab      - - - Placebo + bevacizumab

Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

99	65	55	42	34	30	29	20	13	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
45	39	35	33	29	24	20	20	12	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

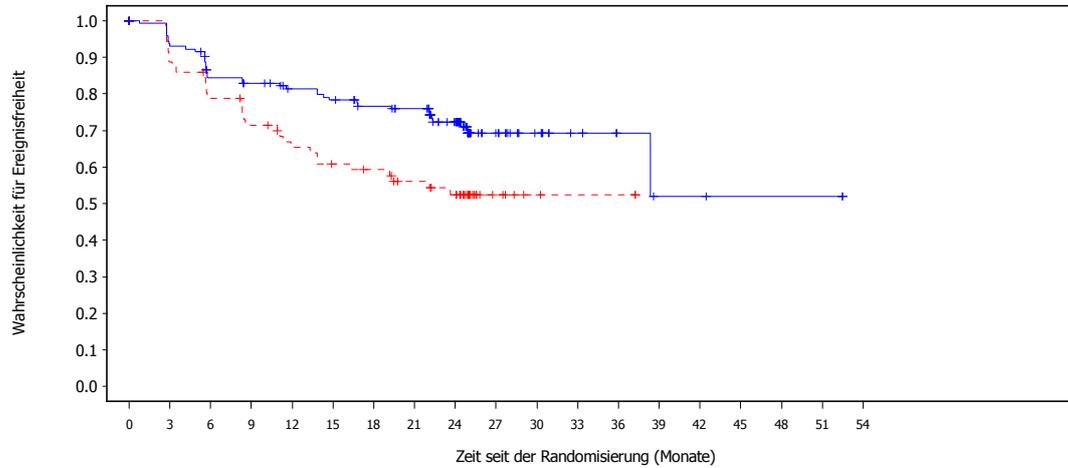
Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ctesubpr\_v3.sas gctesubpr\_v3dal 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 2.2.4.13 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Finanzielle Schwierigkeiten Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung for Zeitpunkt der Debulking-Operation=Primär  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



— Olaparib + bevacizumab      - - - Placebo + bevacizumab

Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

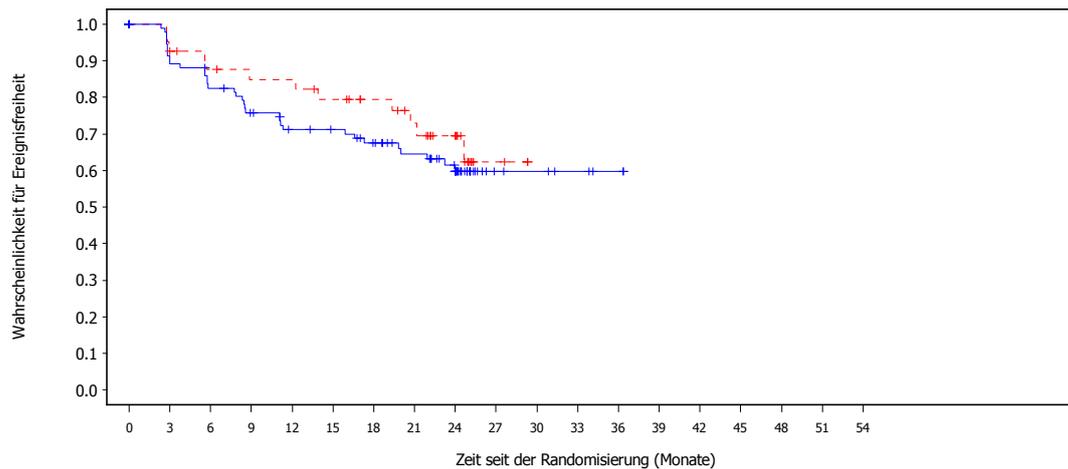
146	133	116	112	105	101	95	91	71	25	15	8	4	2	2	1	1	1	0	Olaparib + bevacizumab
79	63	55	49	43	39	37	32	28	6	2	1	1	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tif/prod/program/ctesubpr\_v3.sas gctesubpr\_v3dam 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 2.2.4.14 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Finanzielle Schwierigkeiten Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung for Zeitpunkt der Debulking-Operation=Intervall  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



— Olaparib + bevacizumab      - - - Placebo + bevacizumab

Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

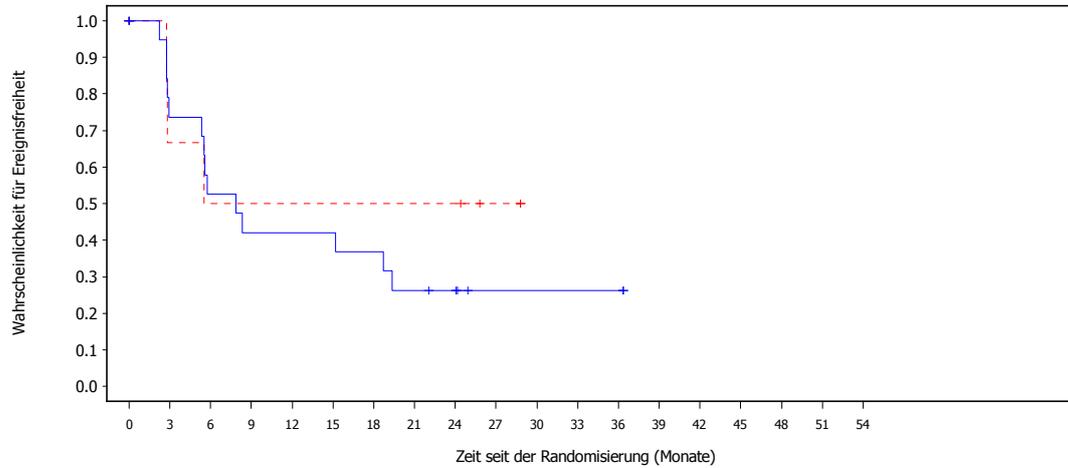
99	82	75	67	60	58	52	45	32	6	5	3	1	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
45	38	34	32	32	29	25	21	14	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tif/prod/program/ctesubpr\_v3.sas gctesubpr\_v3dam 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 2.2.4.15 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Symptomskala: Schmerzen Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung for sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status=sBRCAm Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



— Olaparib + bevacizumab    - - - Placebo + bevacizumab

Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

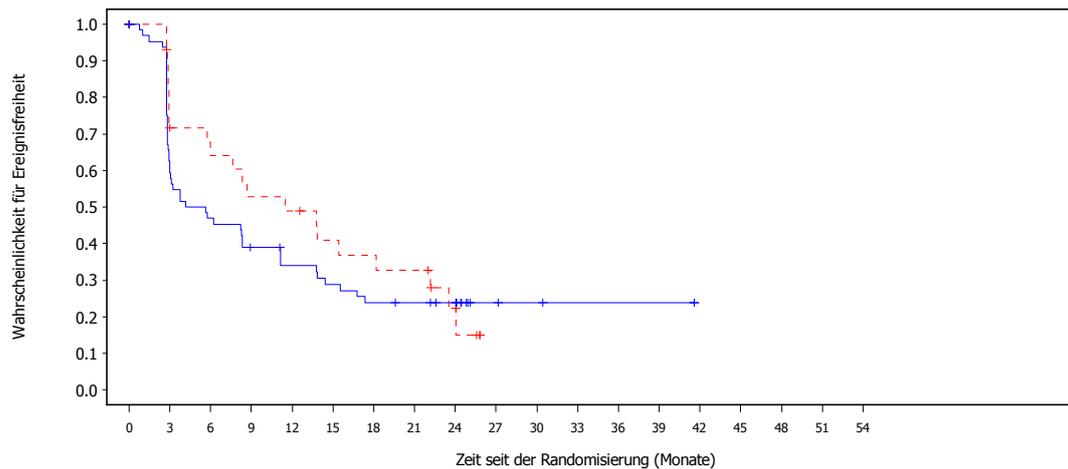
22	14	10	8	8	8	7	5	4	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
7	4	3	3	3	3	3	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tif/prod/program/ctesubpr\_v3.sas gctesubpr\_v3dao 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 2.2.4.16 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Symptomskala: Schmerzen Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung for sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status=gBRCAm Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



— Olaparib + bevacizumab    - - - Placebo + bevacizumab

Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

66	38	30	24	20	17	14	13	11	3	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
31	20	17	14	13	10	9	8	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

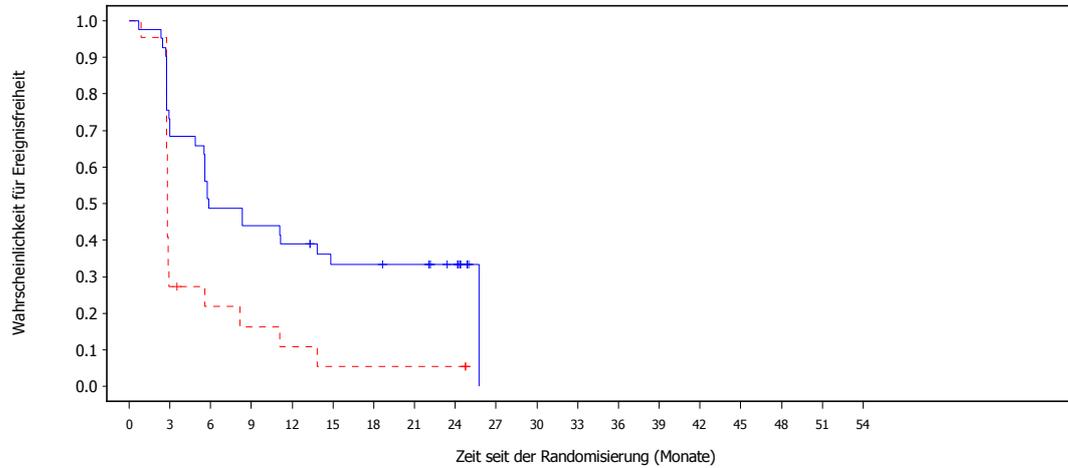
Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tif/prod/program/ctesubpr\_v3.sas gctesubpr\_v3dap 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 2.2.4.17 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Symptomskala: Schmerzen Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung for sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status=Nicht BRCAm Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



— Olaparib + bevacizumab      - - - Placebo + bevacizumab

Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

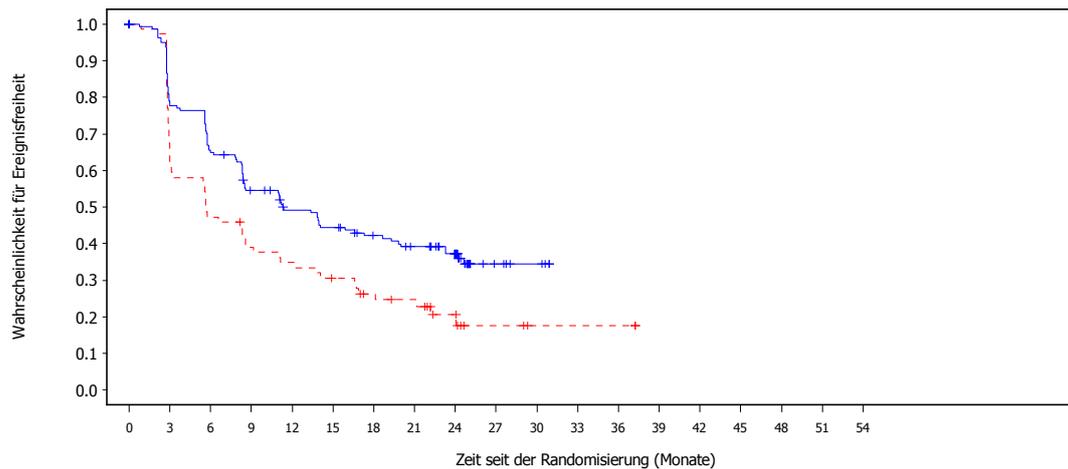
41	29	20	18	16	12	12	11	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
22	6	4	3	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ctesubpr\_v3.sas gctesubpr\_v3dar 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 2.2.4.18 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Schlaflosigkeit Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung for Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP=Tumorrest Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



— Olaparib + bevacizumab      - - - Placebo + bevacizumab

Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

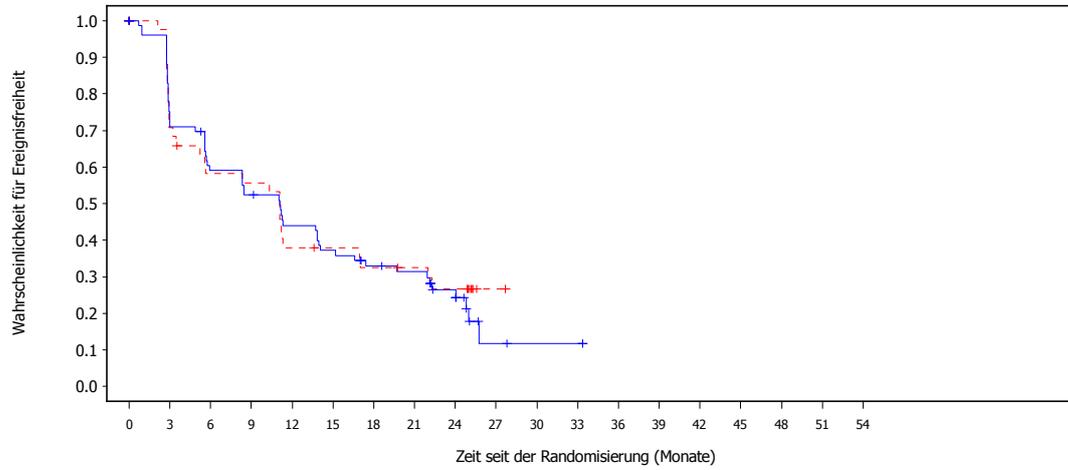
166	123	102	83	71	64	56	50	37	6	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
80	49	35	28	25	21	16	14	8	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ctesubpr\_v3.sas gctesubpr\_v3dar 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 2.2.4.19 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Schlaflosigkeit Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung for Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP=Kein Tumorrest  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



— Olaparib + bevacizumab      - - - Placebo + bevacizumab

Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

79	55	44	39	32	27	22	20	13	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
44	29	23	22	15	14	12	11	9	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tif/prod/program/ctesubpr\_v3.sas gctesubpr\_v3das 25NOV2020:12:08 khcs324

**Anhang 4-G18.2: Vergleich der Gruppenunterschiede mittels MMRM**

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 4

Table 2.5.4.1 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Allgemeine Lebensqualität/Gesundheitszustand (mixed model for repeated measures) – average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
1st line treatment outcome (IVRS)								
NED [PDS]	81	70,16 (17,523)	2,58 ( 1,201)	43	66,47 (16,008)	1,05 ( 1,732)	1,52 [ -2,658; 5,706]	0,4717
Hedges' g SMD							0,14 [ -0,233; 0,508]	0,4660
NED/CR [IDS]	61	69,95 (17,165)	-1,26 ( 1,412)	33	70,20 (17,057)	2,76 ( 2,089)	-4,02 [ -9,043; 0,995]	0,1146
Hedges' g SMD							-0,35 [ -0,777; 0,076]	0,1071
NED/CR [Chemo]	37	66,22 (16,776)	1,08 ( 2,265)	20	69,58 (12,174)	-2,89 ( 3,235)	3,97 [ -4,024; 11,965]	0,3214
Hedges' g SMD							0,28 [ -0,267; 0,826]	0,3165
PR	40	73,33 (16,473)	-3,40 ( 2,243)	22	68,94 (17,851)	-6,99 ( 3,290)	3,59 [ -4,391; 11,572]	0,3713
Hedges' g SMD							0,24 [ -0,280; 0,764]	0,3631
Int. p-Wert								0,0723
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)								
tBRCAm	129	67,05 (17,112)	2,26 ( 1,046)	59	68,50 (15,246)	0,38 ( 1,639)	1,89 [ -1,957; 5,728]	0,3341
Hedges' g SMD							0,16 [ -0,153; 0,464]	0,3244
nicht tBRCAm	90	74,26 (16,319)	-2,15 ( 1,194)	59	68,50 (16,815)	-1,37 ( 1,600)	-0,78 [ -4,752; 3,185]	0,6965
Hedges' g SMD							-0,07 [ -0,395; 0,262]	0,6912
Int. p-Wert								0,5770
1st line treatment outcome (eCRF)								
NED [PDS]	79	69,62 (18,004)	2,48 ( 1,218)	42	66,87 (15,991)	0,83 ( 1,728)	1,66 [ -2,539; 5,849]	0,4357
Hedges' g SMD							0,15 [ -0,225; 0,525]	0,4325
NED/CR [IDS]	60	71,11 (17,390)	-0,58 ( 1,347)	28	70,83 (18,356)	2,69 ( 2,209)	-3,27 [ -8,422; 1,877]	0,2095
Hedges' g SMD							-0,30 [ -0,750; 0,152]	0,1934
NED/CR [Chemo]	34	65,93 (17,087)	1,73 ( 2,505)	17	72,06 (12,127)	-5,35 ( 4,048)	7,08 [ -2,654; 16,819]	0,1482
Hedges' g SMD							0,46 [ -0,134; 1,045]	0,1301
PR	43	72,48 (15,594)	-3,76 ( 2,129)	30	67,22 (15,618)	-3,60 ( 2,723)	-0,16 [ -7,083; 6,761]	0,9631
Hedges' g SMD							-0,01 [ -0,477; 0,455]	0,9628
Int. p-Wert								0,0327*

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p&lt;0.05.

root/cdar/d081/\_ient/ar/ient\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrmsubpr\_v3aa 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 4

Table 2.5.4.1 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Allgemeine Lebensqualität/Gesundheitszustand (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)								
tBRCAm	126	66,87 (17,239)	2,23 ( 1,064)	60	67,92 (15,783)	0,56 ( 1,632)	1,67 [ -2,184; 5,514]	0,3943
Hedges' g SMD							0,14 [ -0,171; 0,444]	0,3855
nicht tBRCAm	93	74,28 (16,098)	-2,07 ( 1,170)	58	69,11 (16,298)	-1,51 ( 1,606)	-0,57 [ -4,516; 3,378]	0,7760
Hedges' g SMD							-0,05 [ -0,377; 0,279]	0,7717
Int. p-Wert								0,7156
Alter [Jahre]								
<65 Jahre	160	69,69 (17,296)	0,16 ( 0,961)	89	67,98 (15,686)	0,00 ( 1,368)	0,16 [ -3,133; 3,460]	0,9224
Hedges' g SMD							0,01 [ -0,246; 0,272]	0,9211
>=65 Jahre	59	70,90 (16,765)	0,56 ( 1,330)	29	70,11 (17,037)	-2,23 ( 2,072)	2,79 [ -2,116; 7,695]	0,2612
Hedges' g SMD							0,26 [ -0,184; 0,709]	0,2489
Int. p-Wert								0,3867
FIGO Stadium								
III	157	69,80 (17,838)	0,09 ( 0,856)	81	70,06 (16,914)	1,55 ( 1,254)	-1,46 [ -4,457; 1,531]	0,3366
Hedges' g SMD							-0,13 [ -0,402; 0,135]	0,3294
IV	62	70,56 (15,293)	1,00 ( 1,718)	37	65,09 (13,298)	-5,41 ( 2,561)	6,41 [ 0,254; 12,559]	0,0414*
Hedges' g SMD							0,44 [ 0,032; 0,856]	0,0348*
Int. p-Wert								0,1424
Region								
Europa	210	69,88 (17,136)	0,41 ( 0,800)	112	68,38 (16,177)	-0,12 ( 1,177)	0,53 [ -2,274; 3,331]	0,7106
Hedges' g SMD							0,04 [ -0,185; 0,274]	0,7049
Japan	9	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3aa 25NOV2020:12:36 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 4

Table 2.5.4.1 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Allgemeine Lebensqualität/Gesundheitszustand (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
ECOG-PS-Status (0) Normale Aktivität	162	71,04 (17,106)	-0,56 ( 0,920)	90	70,93 (14,741)	-1,70 ( 1,287)	1,15 [ -1,974; 4,265]	0,4699
Hedges' g SMD							0,10 [ -0,162; 0,354]	0,4653
Eingeschränkte Aktivität (1)	54	66,51 (17,169)	4,12 ( 1,519)	28	60,71 (17,547)	3,80 ( 2,391)	0,33 [ -5,331; 5,990]	0,9080
Hedges' g SMD							0,03 [ -0,429; 0,484]	0,9046
Int. p-Wert								0,5934
Baseline CA-125-Wert <=ULN	194	69,76 (17,624)	0,98 ( 0,813)	105	68,49 (16,137)	-0,43 ( 1,181)	1,41 [ -1,417; 4,230]	0,3275
Hedges' g SMD							0,12 [ -0,117; 0,359]	0,3184
>ULN	25	NC	NC	13	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC
Histologisches Grading High grade	219	70,02 (17,125)	0,36 ( 0,783)	118	68,50 (15,981)	-0,31 ( 1,136)	0,67 [ -2,042; 3,391]	0,6256
Hedges' g SMD							0,06 [ -0,167; 0,281]	0,6194
Int. p-Wert								ID
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP Tumorst	142	70,25 (17,514)	1,16 ( 0,878)	71	68,19 (16,980)	1,39 ( 1,314)	-0,23 [ -3,346; 2,892]	0,8858
Hedges' g SMD							-0,02 [ -0,306; 0,264]	0,8839
Kein Tumorst	70	68,57 (16,125)	-0,90 ( 1,607)	39	70,51 (14,287)	-2,70 ( 2,277)	1,80 [ -3,752; 7,349]	0,5214
Hedges' g SMD							0,13 [ -0,262; 0,522]	0,5155
Int. p-Wert								0,5274

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3aa 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 4 von 4

Table 2.5.4.1 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Allgemeine Lebensqualität/Gesundheitszustand (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Zeitpunkt der Debulking-Operation								
Primär	130	69,68 (17,207)	1,66 ( 0,955)	70	67,86 (15,689)	-0,36 ( 1,356)	2,02 [ -1,253; 5,297]	0,2246
Hedges' g SMD							0,18 [ -0,109; 0,473]	0,2196
Intervall	82	69,72 (16,897)	-1,17 ( 1,325)	40	71,04 (16,665)	1,50 ( 2,084)	-2,68 [ -7,574; 2,216]	0,2806
Hedges' g SMD							-0,21 [ -0,594; 0,164]	0,2667
Int. p-Wert								0,0265*
Myriad tBRCA-Status								
tBRCAm	135	67,28 (17,116)	1,80 ( 1,065)	68	67,89 (15,458)	0,70 ( 1,590)	1,10 [ -2,674; 4,881]	0,5650
Hedges' g SMD							0,09 [ -0,204; 0,379]	0,5583
nicht tBRCAm	84	74,40 (16,300)	-1,96 ( 1,165)	50	69,33 (16,789)	-1,96 ( 1,626)	0,00 [ -3,976; 3,970]	0,9988
Hedges' g SMD							0,00 [ -0,350; 0,350]	0,9988
Int. p-Wert								0,9527
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status								
sBRCAm	18	68,06 (18,358)	0,64 ( 2,309)	6	69,44 (18,758)	4,30 ( 3,976)	-3,65 [ -13,239; 5,934]	0,4358
Hedges' g SMD							-0,36 [ -1,291; 0,570]	0,4477
gBRCAm	55	68,48 (16,873)	-0,24 ( 1,543)	28	67,56 (15,272)	2,12 ( 2,342)	-2,36 [ -7,942; 3,224]	0,4028
Hedges' g SMD							-0,20 [ -0,655; 0,257]	0,3934
Nicht BRCAm	37	72,97 (14,083)	-1,99 ( 1,816)	21	69,44 (15,884)	-3,52 ( 2,675)	1,54 [ -4,959; 8,035]	0,6364
Hedges' g SMD							0,13 [ -0,404; 0,668]	0,6294
Int. p-Wert								0,5435

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3a 25NOV2020:12:36 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 4

Table 2.5.4.2 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Funktionskala: Körper (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
1st line treatment outcome (IVRS)								
NED [PDS]	81	78,81 (17,299)	2,25 ( 1,360)	43	76,71 (17,700)	0,99 ( 1,943)	1,26 [ -3,441; 5,956]	0,5972
Hedges' g SMD							0,10 [ -0,269; 0,471]	0,5939
NED/CR [IDS]	61	81,80 (14,673)	1,69 ( 1,474)	34	78,63 (19,816)	3,52 ( 2,061)	-1,82 [ -6,869; 3,224]	0,4748
Hedges' g SMD							-0,15 [ -0,575; 0,266]	0,4708
NED/CR [Chemo]	36	77,96 (18,573)	1,52 ( 2,111)	20	75,17 (19,749)	5,44 ( 3,002)	-3,92 [ -11,331; 3,495]	0,2923
Hedges' g SMD							-0,30 [ -0,848; 0,251]	0,2870
PR	41	78,88 (17,920)	2,35 ( 2,050)	23	74,13 (19,455)	0,99 ( 2,881)	1,37 [ -5,706; 8,444]	0,7003
Hedges' g SMD							0,10 [ -0,410; 0,612]	0,6982
Int. p-Wert								0,5920
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)								
tBRCAm	130	78,27 (16,483)	2,32 ( 1,111)	59	75,62 (19,512)	1,98 ( 1,715)	0,34 [ -3,691; 4,378]	0,8667
Hedges' g SMD							0,03 [ -0,281; 0,334]	0,8650
nicht tBRCAm	89	81,34 (17,417)	1,27 ( 1,272)	61	77,35 (18,258)	2,91 ( 1,596)	-1,64 [ -5,683; 2,410]	0,4252
Hedges' g SMD							-0,13 [ -0,460; 0,193]	0,4223
Int. p-Wert								0,9008
1st line treatment outcome (eCRF)								
NED [PDS]	79	77,09 (17,414)	2,13 ( 1,401)	42	78,25 (17,611)	0,93 ( 1,973)	1,20 [ -3,594; 5,994]	0,6210
Hedges' g SMD							0,09 [ -0,280; 0,469]	0,6195
NED/CR [IDS]	60	83,28 (14,304)	1,36 ( 1,451)	29	79,54 (21,077)	2,65 ( 2,194)	-1,29 [ -6,536; 3,954]	0,6258
Hedges' g SMD							-0,11 [ -0,556; 0,332]	0,6208
NED/CR [Chemo]	33	79,39 (18,361)	0,28 ( 2,344)	17	76,08 (20,284)	4,80 ( 3,555)	-4,52 [ -13,158; 4,117]	0,2958
Hedges' g SMD							-0,32 [ -0,910; 0,268]	0,2857
PR	44	78,65 (17,911)	2,97 ( 1,924)	31	72,10 (17,422)	3,51 ( 2,434)	-0,54 [ -6,746; 5,665]	0,8626
Hedges' g SMD							-0,04 [ -0,501; 0,419]	0,8616
Int. p-Wert								0,7329

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3ab 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 4

Table 2.5.4.2 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Funktionskala: Körper (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)								
tBRCAm	127	78,12 (16,622)	2,25 ( 1,129)	60	75,92 (19,481)	2,02 ( 1,708)	0,23 [ -3,813; 4,269]	0,9114
Hedges' g SMD							0,02 [ -0,289; 0,325]	0,9104
nicht tBRCAm	92	81,44 (17,175)	1,44 ( 1,243)	60	77,08 (18,293)	2,90 ( 1,601)	-1,46 [ -5,484; 2,556]	0,4725
Hedges' g SMD							-0,12 [ -0,446; 0,205]	0,4689
Int. p-Wert								0,9720
Alter [Jahre]								
<65 Jahre	161	79,02 (17,756)	1,96 ( 0,955)	90	76,61 (18,107)	3,07 ( 1,326)	-1,11 [ -4,330; 2,112]	0,4982
Hedges' g SMD							-0,09 [ -0,348; 0,168]	0,4942
>=65 Jahre	58	80,89 (14,294)	1,51 ( 1,754)	30	76,17 (21,164)	1,07 ( 2,573)	0,44 [ -5,769; 6,654]	0,8876
Hedges' g SMD							0,03 [ -0,409; 0,473]	0,8860
Int. p-Wert								0,7919
FIGO Stadium								
III	156	78,72 (17,033)	1,59 ( 1,024)	83	77,15 (20,089)	2,93 ( 1,452)	-1,35 [ -4,847; 2,156]	0,4499
Hedges' g SMD							-0,10 [ -0,370; 0,163]	0,4460
IV	63	81,48 (16,524)	2,98 ( 1,319)	37	75,05 (15,784)	1,13 ( 1,906)	1,85 [ -2,762; 6,464]	0,4275
Hedges' g SMD							0,17 [ -0,238; 0,575]	0,4164
Int. p-Wert								0,7442
Region								
Europa	210	79,59 (16,904)	1,71 ( 0,857)	114	76,73 (18,725)	1,80 ( 1,220)	-0,10 [ -3,032; 2,840]	0,9486
Hedges' g SMD							-0,01 [ -0,236; 0,220]	0,9479
Japan	9	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3ab 25NOV2020:12:36 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 4

Table 2.5.4.2 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Funktionskala: Körper (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
ECOG-PS-Status								
(0) Normale Aktivität	162	81,93 (15,225)	0,73 ( 0,926)	92	78,80 (17,575)	1,09 ( 1,264)	-0,36 [ -3,453; 2,730]	0,8181
Hedges' g SMD							-0,03 [ -0,286; 0,226]	0,8168
Eingeschränkte Aktivität (1)	53	72,71 (19,653)	6,74 ( 1,873)	28	68,93 (21,058)	6,63 ( 2,808)	0,11 [ -6,618; 6,842]	0,9737
Hedges' g SMD							0,01 [ -0,450; 0,466]	0,9731
Int. p-Wert								0,9938
Baseline CA-125-Wert								
<=ULN	194	79,80 (16,894)	2,18 ( 0,859)	107	77,21 (18,742)	1,95 ( 1,208)	0,24 [ -2,684; 3,156]	0,8737
Hedges' g SMD							0,02 [ -0,217; 0,255]	0,8723
>ULN	25	NC	NC	13	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC
Histologisches Grading								
High grade	219	79,52 (16,897)	1,93 ( 0,833)	120	76,50 (18,826)	2,39 ( 1,174)	-0,46 [ -3,295; 2,375]	0,7499
Hedges' g SMD							-0,04 [ -0,259; 0,186]	0,7470
Int. p-Wert								ID
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP								
Tumorst	142	79,81 (16,332)	1,97 ( 0,995)	72	78,50 (18,987)	1,56 ( 1,447)	0,41 [ -3,052; 3,872]	0,8156
Hedges' g SMD							0,03 [ -0,250; 0,318]	0,8139
Kein Tumorst	70	78,39 (18,443)	1,89 ( 1,603)	40	73,96 (18,036)	4,75 ( 2,237)	-2,87 [ -8,336; 2,599]	0,3003
Hedges' g SMD							-0,21 [ -0,598; 0,181]	0,2947
Int. p-Wert								0,2580

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3ab 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 4 von 4

Table 2.5.4.2 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Funktionskala: Körper (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n [a]	Ausgangswert MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n [a]	Ausgangswert MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Zeitpunkt der Debulking-Operation								
Primär	129	77,55 (18,124)	2,80 ( 1,113)	71	76,20 (18,008)	2,03 ( 1,545)	0,77 [ -2,989; 4,526]	0,6870
Hedges' g SMD							0,06 [ -0,230; 0,350]	0,6852
Intervall	83	82,13 (14,846)	0,56 ( 1,295)	41	78,05 (20,014)	4,24 ( 1,946)	-3,68 [ -8,317; 0,955]	0,1186
Hedges' g SMD							-0,30 [ -0,681; 0,072]	0,1127
Int. p-Wert								0,0328*
Myriad tBRCA-Status								
tBRCAm	136	78,54 (16,318)	2,36 ( 1,071)	68	76,40 (18,934)	2,62 ( 1,577)	-0,26 [ -4,017; 3,504]	0,8932
Hedges' g SMD							-0,02 [ -0,311; 0,271]	0,8919
nicht tBRCAm	83	81,11 (17,790)	1,15 ( 1,351)	52	76,63 (18,866)	2,18 ( 1,772)	-1,03 [ -5,459; 3,392]	0,6447
Hedges' g SMD							-0,08 [ -0,429; 0,265]	0,6420
Int. p-Wert								0,8627
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status								
sBRCAm	18	80,00 (14,642)	5,49 ( 2,490)	6	80,00 (20,221)	5,17 ( 4,404)	0,32 [ -10,341; 10,972]	0,9510
Hedges' g SMD							0,03 [ -0,895; 0,953]	0,9515
gBRCAm	57	78,45 (16,832)	-0,32 ( 1,644)	28	75,95 (20,314)	4,01 ( 2,460)	-4,33 [ -10,213; 1,559]	0,1475
Hedges' g SMD							-0,34 [ -0,795; 0,115]	0,1433
Nicht BRCAm	36	82,79 (17,525)	2,83 ( 1,759)	22	79,32 (16,893)	5,44 ( 2,350)	-2,61 [ -8,520; 3,307]	0,3799
Hedges' g SMD							-0,24 [ -0,772; 0,293]	0,3776
Int. p-Wert								0,5303

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrmsubpr\_v3ac 25NOV2020:12:36 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 4

Table 2.5.4.3 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Funktionskala: Rolle (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n [a]	Ausgangswert MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n [a]	Ausgangswert MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
1st line treatment outcome (IVRS)								
NED [PDS]	81	70,37 (27,639)	4,17 ( 1,868)	43	73,26 (24,704)	1,51 ( 2,663)	2,65 [ -3,791; 9,100]	0,4165
Hedges' g SMD							0,15 [ -0,216; 0,525]	0,4126
NED/CR [IDS]	61	75,14 (23,692)	1,64 ( 2,064)	34	74,51 (28,790)	6,27 ( 2,941)	-4,64 [ -11,785; 2,513]	0,2008
Hedges' g SMD							-0,28 [ -0,700; 0,143]	0,1947
NED/CR [Chemo]	36	71,76 (29,498)	3,18 ( 3,008)	20	66,67 (33,333)	-0,03 ( 4,549)	3,21 [ -7,770; 14,194]	0,5591
Hedges' g SMD							0,17 [ -0,380; 0,715]	0,5483
PR	41	NC	NC	23	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								0,2178
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)								
tBRCAm	130	67,44 (28,139)	5,72 ( 1,583)	59	71,19 (29,333)	2,93 ( 2,466)	2,79 [ -2,994; 8,575]	0,3424
Hedges' g SMD							0,15 [ -0,156; 0,460]	0,3346
nicht tBRCAm	89	79,96 (22,916)	-1,34 ( 1,551)	61	73,77 (26,433)	0,48 ( 2,010)	-1,81 [ -6,857; 3,227]	0,4777
Hedges' g SMD							-0,12 [ -0,446; 0,206]	0,4714
Int. p-Wert								0,6045
1st line treatment outcome (eCRF)								
NED [PDS]	79	68,78 (28,665)	3,91 ( 1,909)	42	75,79 (22,452)	1,33 ( 2,685)	2,58 [ -3,963; 9,125]	0,4363
Hedges' g SMD							0,15 [ -0,225; 0,525]	0,4332
NED/CR [IDS]	60	76,67 (24,006)	0,70 ( 2,068)	29	77,01 (29,009)	4,71 ( 3,194)	-4,02 [ -11,592; 3,556]	0,2944
Hedges' g SMD							-0,24 [ -0,688; 0,202]	0,2848
NED/CR [Chemo]	33	73,23 (29,149)	2,98 ( 3,041)	17	72,55 (30,585)	0,06 ( 5,188)	2,92 [ -9,228; 15,071]	0,6295
Hedges' g SMD							0,15 [ -0,434; 0,738]	0,6102
PR	44	74,24 (25,021)	2,81 ( 2,598)	31	65,05 (30,839)	-0,94 ( 3,359)	3,75 [ -4,758; 12,263]	0,3815
Hedges' g SMD							0,21 [ -0,253; 0,669]	0,3763
Int. p-Wert								0,4672

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrmsubpr\_v3ac 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 4

Table 2.5.4.3 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Funktionsskala: Rolle (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)								
tBRCAm	127	66,93 (28,249)	5,71 ( 1,604)	60	71,67 (29,321)	3,21 ( 2,451)	2,50 [ -3,288; 8,284]	0,3954
Hedges' g SMD							0,14 [ -0,172; 0,443]	0,3879
nicht tBRCAm	92	80,25 (22,636)	-1,26 ( 1,518)	60	73,33 (26,433)	0,45 ( 2,019)	-1,71 [ -6,730; 3,311]	0,5018
Hedges' g SMD							-0,11 [ -0,439; 0,212]	0,4945
Int. p-Wert								0,6724
Alter [Jahre]								
<65 Jahre	161	70,39 (27,762)	3,33 ( 1,319)	90	71,30 (28,270)	2,63 ( 1,858)	0,70 [ -3,792; 5,186]	0,7599
Hedges' g SMD							0,04 [ -0,217; 0,299]	0,7569
>=65 Jahre	58	78,45 (23,155)	1,66 ( 2,135)	30	76,11 (26,509)	-0,85 ( 3,161)	2,52 [ -5,069; 10,102]	0,5110
Hedges' g SMD							0,15 [ -0,291; 0,591]	0,5051
Int. p-Wert								0,8915
FIGO Stadium								
III	156	71,26 (27,276)	2,02 ( 1,363)	83	74,90 (28,200)	3,44 ( 1,952)	-1,42 [ -6,111; 3,275]	0,5522
Hedges' g SMD							-0,08 [ -0,348; 0,185]	0,5475
IV	63	75,66 (25,545)	5,08 ( 1,879)	37	67,12 (26,494)	-3,31 ( 2,824)	8,39 [ 1,615; 15,166]	0,0158*
Hedges' g SMD							0,53 [ 0,115; 0,940]	0,0123*
Int. p-Wert								0,0551
Region								
Europa	210	72,46 (26,929)	2,79 ( 1,158)	114	72,08 (28,265)	1,37 ( 1,669)	1,42 [ -2,578; 5,416]	0,4854
Hedges' g SMD							0,08 [ -0,146; 0,311]	0,4782
Japan	9	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3ac 25NOV2020:12:36 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 4

Table 2.5.4.3 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Funktionsskala: Rolle (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
ECOG-PS-Status								
(0) Normale Aktivität	162	74,59 (25,143)	1,31 ( 1,269)	92	74,46 (26,778)	0,00 ( 1,745)	1,32 [ -2,934; 5,567]	0,5423
Hedges' g SMD							0,08 [ -0,176; 0,336]	0,5390
Eingeschränkte Aktivität (1)	53	66,98 (30,573)	8,11 ( 2,530)	28	66,07 (30,592)	6,39 ( 3,854)	1,72 [ -7,455; 10,899]	0,7098
Hedges' g SMD							0,09 [ -0,369; 0,547]	0,7026
Int. p-Wert								0,7172
Baseline CA-125-Wert								
<=ULN	194	73,02 (26,927)	2,66 ( 1,163)	107	74,30 (26,430)	0,96 ( 1,657)	1,70 [ -2,282; 5,689]	0,4009
Hedges' g SMD							0,10 [ -0,133; 0,339]	0,3939
>ULN	25	NC	NC	13	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC
Histologisches Grading								
High grade	219	72,53 (26,806)	2,86 ( 1,121)	120	72,50 (27,809)	1,62 ( 1,598)	1,24 [ -2,602; 5,077]	0,5264
Hedges' g SMD							0,07 [ -0,150; 0,296]	0,5205
Int. p-Wert								ID
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP								
Tumorst	142	71,83 (26,939)	2,81 ( 1,372)	72	75,69 (25,475)	2,66 ( 2,001)	0,15 [ -4,635; 4,935]	0,9509
Hedges' g SMD							0,01 [ -0,275; 0,293]	0,9503
Kein Tumorst	70	72,86 (26,945)	3,09 ( 2,044)	40	66,25 (31,687)	1,23 ( 2,930)	1,85 [ -5,249; 8,953]	0,6056
Hedges' g SMD							0,10 [ -0,284; 0,493]	0,5988
Int. p-Wert								0,9361

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3ac 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 4 von 4

Table 2.5.4.3 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Funktionsskala: Rolle (mixed model for repeated measures) - average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Zeitpunkt der Debulking-Operation								
Primär	129	70,54 (28,376)	4,34 ( 1,464)	71	70,66 (27,526)	0,48 ( 2,048)	3,87 [ -1,100; 8,832]	0,1263
Hedges' g SMD							0,23 [ -0,062; 0,519]	0,1231
Intervall	83	74,70 (24,329)	0,42 ( 1,770)	41	75,20 (29,136)	5,38 ( 2,711)	-4,96 [ -11,371; 1,453]	0,1283
Hedges' g SMD							-0,30 [ -0,674; 0,078]	0,1204
Int. p-Wert								0,0094*
Myriad tBRCA-Status								
tBRCAm	136	68,75 (27,699)	4,57 ( 1,516)	68	72,30 (28,595)	2,55 ( 2,257)	2,02 [ -3,343; 7,386]	0,4583
Hedges' g SMD							0,11 [ -0,179; 0,403]	0,4513
nicht tBRCAm	83	78,71 (24,182)	-0,05 ( 1,640)	52	72,76 (27,022)	0,79 ( 2,203)	-0,84 [ -6,297; 4,610]	0,7600
Hedges' g SMD							-0,05 [ -0,401; 0,292]	0,7567
Int. p-Wert								0,7174
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status								
sBRCAm	18	72,22 (23,570)	7,67 ( 3,977)	6	72,22 (32,773)	2,93 ( 7,435)	4,74 [ -13,189; 22,670]	0,5821
Hedges' g SMD							0,27 [ -0,661; 1,194]	0,5736
gBRCAm	57	70,47 (27,280)	-0,38 ( 2,482)	28	67,86 (30,065)	5,86 ( 3,773)	-6,24 [ -15,227; 2,745]	0,1708
Hedges' g SMD							-0,32 [ -0,778; 0,132]	0,1641
Nicht BRCAm	36	82,41 (21,434)	1,20 ( 2,223)	22	78,03 (18,819)	-1,13 ( 3,122)	2,33 [ -5,413; 10,069]	0,5475
Hedges' g SMD							0,17 [ -0,365; 0,697]	0,5405
Int. p-Wert								0,2241

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3ad 25NOV2020:12:36 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 4

Table 2.5.4.4 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Funktionsskala: Kognition (mixed model for repeated measures) - average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
1st line treatment outcome (IVRS)								
NED [PDS]	81	83,33 (18,066)	-2,20 ( 1,519)	43	82,56 (18,882)	-3,34 ( 2,179)	1,14 [ -4,121; 6,394]	0,6694
Hedges' g SMD							0,08 [ -0,289; 0,451]	0,6664
NED/CR [IDS]	61	77,05 (19,992)	-0,85 ( 2,003)	33	83,84 (17,423)	-0,72 ( 2,904)	-0,13 [ -7,187; 6,922]	0,9702
Hedges' g SMD							-0,01 [ -0,432; 0,415]	0,9696
NED/CR [Chemo]	37	78,38 (25,112)	-0,76 ( 1,838)	20	80,00 (21,357)	-4,42 ( 2,798)	3,66 [ -3,125; 10,446]	0,2821
Hedges' g SMD							0,31 [ -0,237; 0,857]	0,2673
PR	41	87,40 (19,643)	-3,08 ( 2,134)	22	79,55 (20,530)	-1,01 ( 3,125)	-2,07 [ -9,681; 5,547]	0,5888
Hedges' g SMD							-0,15 [ -0,664; 0,373]	0,5820
Int. p-Wert								0,6725
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)								
tBRCAm	130	78,59 (21,789)	-1,31 ( 1,300)	59	85,03 (15,688)	-4,59 ( 2,043)	3,28 [ -1,522; 8,087]	0,1793
Hedges' g SMD							0,22 [ -0,092; 0,525]	0,1688
nicht tBRCAm	90	85,74 (17,589)	-2,94 ( 1,277)	59	78,81 (21,627)	0,52 ( 1,698)	-3,46 [ -7,674; 0,764]	0,1076
Hedges' g SMD							-0,28 [ -0,605; 0,055]	0,1019
Int. p-Wert								0,1058
1st line treatment outcome (eCRF)								
NED [PDS]	79	80,80 (22,343)	-2,12 ( 1,579)	42	83,33 (18,405)	-2,89 ( 2,232)	0,77 [ -4,653; 6,189]	0,7795
Hedges' g SMD							0,05 [ -0,321; 0,428]	0,7780
NED/CR [IDS]	60	80,00 (18,866)	-0,35 ( 1,916)	28	84,52 (18,104)	-2,32 ( 3,044)	1,97 [ -5,206; 9,155]	0,5854
Hedges' g SMD							0,13 [ -0,321; 0,577]	0,5754
NED/CR [Chemo]	34	80,88 (20,569)	-1,10 ( 1,838)	17	81,37 (21,955)	-4,74 ( 3,076)	3,63 [ -3,662; 10,927]	0,3191
Hedges' g SMD							0,31 [ -0,272; 0,900]	0,2935
PR	44	85,61 (19,553)	-3,82 ( 2,031)	30	78,89 (19,045)	-1,23 ( 2,595)	-2,59 [ -9,188; 4,016]	0,4371
Hedges' g SMD							-0,19 [ -0,651; 0,279]	0,4337
Int. p-Wert								0,6482

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3ad 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 4

Table 2.5.4.4 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Funktionsskala: Kognition (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)								
tBRCAm	127	78,35 (21,954)	-1,23 ( 1,314)	60	85,28 (15,674)	-4,61 ( 2,024)	3,38 [ -1,410; 8,176]	0,1654
Hedges' g SMD							0,22 [ -0,085; 0,531]	0,1551
nicht tBRCAm	93	85,84 (17,367)	-2,99 ( 1,264)	58	78,45 (21,631)	0,62 ( 1,725)	-3,61 [ -7,858; 0,639]	0,0953
Hedges' g SMD							-0,29 [ -0,616; 0,044]	0,0890
Int. p-Wert								0,0862
Alter [Jahre]								
<65 Jahre	161	79,61 (21,407)	-1,79 ( 1,147)	89	82,40 (18,181)	-3,24 ( 1,635)	1,45 [ -2,490; 5,391]	0,4692
Hedges' g SMD							0,10 [ -0,162; 0,356]	0,4620
>=65 Jahre	59	86,72 (16,603)	-2,25 ( 1,424)	29	80,46 (21,853)	0,74 ( 2,185)	-2,99 [ -8,205; 2,222]	0,2562
Hedges' g SMD							-0,26 [ -0,711; 0,182]	0,2455
Int. p-Wert								0,3850
FIGO Stadium								
III	157	80,36 (21,558)	-2,33 ( 1,121)	81	81,28 (20,135)	-0,33 ( 1,630)	-1,99 [ -5,893; 1,905]	0,3146
Hedges' g SMD							-0,14 [ -0,408; 0,129]	0,3087
IV	63	84,39 (17,163)	-1,08 ( 1,546)	37	83,33 (16,667)	-7,80 ( 2,339)	6,72 [ 1,149; 12,297]	0,0186*
Hedges' g SMD							0,51 [ 0,100; 0,925]	0,0149*
Int. p-Wert								0,0575
Region								
Europa	211	81,44 (20,743)	-2,00 ( 0,964)	112	81,70 (19,240)	-2,47 ( 1,416)	0,48 [ -2,896; 3,847]	0,7816
Hedges' g SMD							0,03 [ -0,196; 0,262]	0,7774
Japan	9	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3ad 25NOV2020:12:36 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 4

Table 2.5.4.4 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Funktionsskala: Kognition (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
ECOG-PS-Status								
(0) Normale Aktivität	163	82,62 (19,097)	-1,65 ( 1,099)	90	82,78 (19,101)	-3,53 ( 1,535)	1,88 [ -1,838; 5,601]	0,3201
Hedges' g SMD							0,13 [ -0,126; 0,390]	0,3157
Eingeschränkte Aktivität (1)	54	78,09 (24,190)	-1,93 ( 1,719)	28	79,17 (19,043)	1,59 ( 2,787)	-3,52 [ -10,054; 3,020]	0,2867
Hedges' g SMD							-0,26 [ -0,719; 0,198]	0,2655
Int. p-Wert								0,0452*
Baseline CA-125-Wert								
<=ULN	195	81,71 (20,696)	-1,31 ( 0,962)	105	81,59 (19,464)	-2,52 ( 1,395)	1,21 [ -2,130; 4,543]	0,4771
Hedges' g SMD							0,09 [ -0,150; 0,325]	0,4694
>ULN	25	NC	NC	13	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC
Histologisches Grading								
High grade	220	81,52 (20,440)	-1,87 ( 0,930)	118	81,92 (19,069)	-2,31 ( 1,348)	0,44 [ -2,787; 3,660]	0,7903
Hedges' g SMD							0,03 [ -0,193; 0,255]	0,7868
Int. p-Wert								ID
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP								
Tumorst	142	80,40 (20,657)	-1,51 ( 1,199)	71	83,33 (18,473)	-2,43 ( 1,769)	0,92 [ -3,299; 5,139]	0,6676
Hedges' g SMD							0,06 [ -0,222; 0,348]	0,6635
Kein Tumorst	71	82,39 (20,488)	-2,63 ( 1,380)	39	80,34 (17,882)	-2,75 ( 2,009)	0,12 [ -4,718; 4,955]	0,9613
Hedges' g SMD							0,01 [ -0,381; 0,401]	0,9605
Int. p-Wert								0,5964

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3ad 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 4 von 4

Table 2.5.4.4 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Funktionsskala: Kognition (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Zeitpunkt der Debulking-Operation								
Primär	130	81,67 (21,250)	-1,32 ( 1,145)	70	81,19 (19,018)	-3,19 ( 1,635)	1,87 [ -2,065; 5,812]	0,3493
Hedges' g SMD							0,14 [ -0,150; 0,431]	0,3435
Intervall	83	80,12 (19,558)	-2,25 ( 1,654)	40	84,17 (16,858)	-2,12 ( 2,572)	-0,13 [ -6,198; 5,942]	0,9667
Hedges' g SMD							-0,01 [ -0,385; 0,369]	0,9659
Int. p-Wert								0,4849
Myriad tBRCA-Status								
tBRCAm	136	79,04 (21,372)	-1,89 ( 1,227)	68	85,05 (16,577)	-4,29 ( 1,846)	2,39 [ -2,006; 6,795]	0,2845
Hedges' g SMD							0,16 [ -0,128; 0,455]	0,2725
nicht tBRCAm	84	85,52 (18,254)	-1,86 ( 1,403)	50	77,67 (21,458)	0,66 ( 1,945)	-2,52 [ -7,297; 2,254]	0,2983
Hedges' g SMD							-0,19 [ -0,541; 0,161]	0,2886
Int. p-Wert								0,2114
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status								
sBRCAm	18	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
gBRCAm	56	74,11 (21,770)	-1,50 ( 2,046)	28	82,74 (16,026)	-2,67 ( 3,093)	1,17 [ -6,266; 8,609]	0,7544
Hedges' g SMD							0,07 [ -0,380; 0,528]	0,7489
Nicht BRCAm	37	83,33 (18,002)	1,60 ( 1,670)	21	76,19 (21,455)	-0,71 ( 2,528)	2,31 [ -3,800; 8,412]	0,4526
Hedges' g SMD							0,21 [ -0,324; 0,750]	0,4374
Int. p-Wert								0,9429

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3ad 25NOV2020:12:36 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 4

Table 2.5.4.5 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Funktionsskala: Emotionalität (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
1st line treatment outcome (IVRS)								
NED [PDS]	81	76,85 (22,973)	-0,82 ( 1,411)	43	70,54 (20,521)	-1,29 ( 2,033)	0,47 [ -4,450; 5,382]	0,8514
Hedges' g SMD							0,04 [ -0,334; 0,406]	0,8493
NED/CR [IDS]	61	75,09 (21,636)	-4,67 ( 2,181)	33	85,94 (13,992)	-4,34 ( 3,194)	-0,33 [ -8,171; 7,504]	0,9328
Hedges' g SMD							-0,02 [ -0,442; 0,405]	0,9303
NED/CR [Chemo]	37	69,67 (26,895)	1,60 ( 2,360)	20	80,83 (14,833)	1,42 ( 3,529)	0,18 [ -8,519; 8,878]	0,9669
Hedges' g SMD							0,01 [ -0,532; 0,556]	0,9658
PR	41	79,95 (17,163)	-3,51 ( 2,138)	22	79,29 (14,516)	-5,39 ( 3,216)	1,88 [ -5,869; 9,622]	0,6294
Hedges' g SMD							0,13 [ -0,388; 0,649]	0,6215
Int. p-Wert								0,2656
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)								
tBRCAm	130	72,78 (24,509)	-1,44 ( 1,328)	59	79,10 (17,219)	-5,79 ( 2,088)	4,35 [ -0,553; 9,247]	0,0817
Hedges' g SMD							0,28 [ -0,028; 0,590]	0,0750
nicht tBRCAm	90	80,00 (18,384)	-2,51 ( 1,313)	59	77,35 (18,540)	0,56 ( 1,736)	-3,08 [ -7,381; 1,228]	0,1598
Hedges' g SMD							-0,24 [ -0,568; 0,090]	0,1551
Int. p-Wert								0,1786
1st line treatment outcome (eCRF)								
NED [PDS]	79	74,26 (23,952)	-0,60 ( 1,465)	42	71,03 (20,515)	-1,00 ( 2,079)	0,40 [ -4,642; 5,443]	0,8752
Hedges' g SMD							0,03 [ -0,344; 0,404]	0,8744
NED/CR [IDS]	60	77,73 (19,798)	-4,15 ( 2,124)	28	86,31 (14,910)	-4,53 ( 3,370)	0,39 [ -7,642; 8,419]	0,9236
Hedges' g SMD							0,02 [ -0,426; 0,471]	0,9207
NED/CR [Chemo]	34	72,63 (25,924)	1,56 ( 2,482)	17	82,84 (13,330)	-1,18 ( 4,143)	2,74 [ -7,467; 12,945]	0,5811
Hedges' g SMD							0,18 [ -0,408; 0,759]	0,5555
PR	44	77,34 (20,752)	-4,16 ( 2,059)	30	78,52 (15,108)	-2,27 ( 2,747)	-1,89 [ -8,758; 4,980]	0,5851
Hedges' g SMD							-0,13 [ -0,596; 0,333]	0,5795
Int. p-Wert								0,2062

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3ae 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 4

Table 2.5.4.5 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Funktionsskala: Emotionalität (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)								
tBRCAm	127	72,59 (24,762)	-1,71 ( 1,343)	60	79,44 (17,285)	-5,77 ( 2,071)	4,06 [ -0,833; 8,951]	0,1034
Hedges' g SMD							0,26 [ -0,046; 0,570]	0,0957
nicht tBRCAm	93	80,02 (18,096)	-2,15 ( 1,292)	58	76,96 (18,455)	0,74 ( 1,751)	-2,89 [ -7,195; 1,415]	0,1866
Hedges' g SMD							-0,22 [ -0,554; 0,104]	0,1808
Int. p-Wert								0,2417
Alter [Jahre]								
<65 Jahre	161	74,86 (23,302)	-3,16 ( 1,171)	89	77,15 (17,316)	-3,06 ( 1,673)	-0,09 [ -4,120; 3,930]	0,9631
Hedges' g SMD							-0,01 [ -0,265; 0,253]	0,9625
>=65 Jahre	59	78,11 (19,918)	1,23 ( 1,509)	29	81,51 (19,292)	-1,64 ( 2,321)	2,87 [ -2,675; 8,412]	0,3064
Hedges' g SMD							0,24 [ -0,207; 0,685]	0,2934
Int. p-Wert								0,8160
FIGO Stadium								
III	157	75,05 (23,969)	-2,29 ( 1,138)	81	77,50 (19,482)	-1,43 ( 1,662)	-0,86 [ -4,831; 3,117]	0,6711
Hedges' g SMD							-0,06 [ -0,327; 0,209]	0,6667
IV	63	77,43 (18,171)	-1,07 ( 1,853)	37	79,80 (13,666)	-6,91 ( 2,681)	5,84 [ -0,649; 12,336]	0,0771
Hedges' g SMD							0,38 [ -0,031; 0,788]	0,0700
Int. p-Wert								0,2033
Region								
Europa	211	75,21 (22,644)	-2,07 ( 0,990)	112	77,88 (18,129)	-3,07 ( 1,458)	1,01 [ -2,464; 4,478]	0,5685
Hedges' g SMD							0,07 [ -0,161; 0,297]	0,5602
Japan	9	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3ae 25NOV2020:12:36 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 4

Table 2.5.4.5 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Funktionsskala: Emotionalität (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
ECOG-PS-Status (0) Normale Aktivität	163	77,45 (20,719)	-2,44 ( 1,119)	90	77,90 (17,759)	-3,09 ( 1,562)	0,65 [ -3,134; 4,438]	0,7347
Hedges' g SMD							0,04 [ -0,213; 0,302]	0,7324
Eingeschränkte Aktivität (1)	54	69,50 (26,465)	0,47 ( 1,956)	28	79,27 (18,371)	-1,05 ( 3,212)	1,53 [ -6,031; 9,090]	0,6886
Hedges' g SMD							0,10 [ -0,358; 0,556]	0,6711
Int. p-Wert								0,7726
Baseline CA-125-Wert <=ULN	195	74,93 (23,293)	-1,65 ( 0,993)	105	78,62 (18,048)	-2,52 ( 1,445)	0,87 [ -2,583; 4,333]	0,6190
Hedges' g SMD							0,06 [ -0,176; 0,299]	0,6119
>ULN	25	NC	NC	13	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC
Histologisches Grading High grade	220	75,73 (22,447)	-1,98 ( 0,961)	118	78,23 (17,836)	-2,60 ( 1,396)	0,62 [ -2,717; 3,961]	0,7141
Hedges' g SMD							0,04 [ -0,181; 0,266]	0,7091
Int. p-Wert								ID
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP Tumorest	142	75,98 (22,154)	-2,23 ( 1,208)	71	77,00 (19,744)	-2,13 ( 1,788)	-0,10 [ -4,359; 4,151]	0,9617
Hedges' g SMD							-0,01 [ -0,292; 0,278]	0,9612
Kein Tumorest	71	73,94 (23,567)	-0,66 ( 1,755)	39	79,49 (13,422)	-3,51 ( 2,564)	2,85 [ -3,358; 9,065]	0,3640
Hedges' g SMD							0,19 [ -0,205; 0,578]	0,3515
Int. p-Wert								0,3775

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3ae 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 4 von 4

Table 2.5.4.5 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Funktionsskala: Emotionalität (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n [a]	Ausgangswert MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n [a]	Ausgangswert MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Zeitpunkt der Debulking-Operation								
Primär	130	74,62 (23,726)	0,19 ( 1,167)	70	73,53 (18,241)	-1,71 ( 1,657)	1,91 [ -2,092; 5,906]	0,3481
Hedges' g SMD							0,14 [ -0,150; 0,432]	0,3433
Intervall	83	76,37 (20,807)	-4,59 ( 1,787)	40	85,49 (14,045)	-4,38 ( 2,824)	-0,21 [ -6,929; 6,507]	0,9506
Hedges' g SMD							-0,01 [ -0,390; 0,365]	0,9484
Int. p-Wert								0,0717
Myriad tBRCA-Status								
tBRCAm	136	73,92 (23,437)	-1,87 ( 1,290)	68	79,53 (17,089)	-4,34 ( 1,938)	2,48 [ -2,132; 7,088]	0,2904
Hedges' g SMD							0,16 [ -0,131; 0,452]	0,2798
nicht tBRCAm	84	78,67 (20,540)	-1,91 ( 1,384)	50	76,44 (18,833)	-0,41 ( 1,919)	-1,50 [ -6,185; 3,187]	0,5277
Hedges' g SMD							-0,11 [ -0,465; 0,236]	0,5219
Int. p-Wert								0,7033
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status								
sBRCAm	18	77,78 (21,390)	-6,15 ( 3,585)	6	87,50 (10,206)	-13,06 ( 6,359)	6,91 [ -8,460; 22,281]	0,3598
Hedges' g SMD							0,44 [ -0,497; 1,370]	0,3598
gBRCAm	56	72,52 (25,529)	-4,97 ( 2,016)	28	77,68 (19,311)	-3,61 ( 3,098)	-1,36 [ -8,736; 6,020]	0,7151
Hedges' g SMD							-0,09 [ -0,540; 0,367]	0,7083
Nicht BRCAm	37	77,03 (23,357)	-0,60 ( 2,259)	21	78,57 (21,176)	-0,05 ( 3,243)	-0,56 [ -8,523; 7,412]	0,8888
Hedges' g SMD							-0,04 [ -0,574; 0,497]	0,8872
Int. p-Wert								0,5545

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3af 25NOV2020:12:36 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 4

Table 2.5.4.6 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Funktionsskala: Sozial (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n [a]	Ausgangswert MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n [a]	Ausgangswert MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
1st line treatment outcome (IVRS)								
NED [PDS]	81	75,31 (25,428)	6,89 ( 1,618)	43	70,54 (24,623)	7,14 ( 2,350)	-0,24 [ -5,897; 5,413]	0,9326
Hedges' g SMD							-0,02 [ -0,386; 0,354]	0,9316
NED/CR [IDS]	61	74,04 (28,791)	1,49 ( 2,250)	33	78,79 (23,670)	7,04 ( 3,231)	-5,55 [ -13,394; 2,300]	0,1632
Hedges' g SMD							-0,31 [ -0,733; 0,119]	0,1578
NED/CR [Chemo]	37	65,32 (30,525)	6,77 ( 2,639)	20	70,83 (28,549)	10,06 ( 3,974)	-3,29 [ -12,870; 6,287]	0,4938
Hedges' g SMD							-0,19 [ -0,740; 0,350]	0,4839
PR	41	76,42 (29,809)	4,40 ( 2,479)	22	74,24 (25,054)	4,60 ( 3,700)	-0,20 [ -9,127; 8,737]	0,9652
Hedges' g SMD							-0,01 [ -0,530; 0,506]	0,9645
Int. p-Wert								0,3273
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)								
tBRCAm	130	69,23 (29,162)	5,81 ( 1,418)	59	72,88 (26,785)	8,62 ( 2,227)	-2,81 [ -8,024; 2,402]	0,2887
Hedges' g SMD							-0,17 [ -0,478; 0,138]	0,2793
nicht tBRCAm	90	79,63 (25,574)	3,44 ( 1,565)	59	74,29 (23,432)	6,28 ( 2,055)	-2,85 [ -7,969; 2,273]	0,2732
Hedges' g SMD							-0,19 [ -0,515; 0,143]	0,2675
Int. p-Wert								0,4299
1st line treatment outcome (eCRF)								
NED [PDS]	79	74,26 (27,965)	6,15 ( 1,640)	42	73,02 (23,557)	7,56 ( 2,340)	-1,42 [ -7,078; 4,242]	0,6206
Hedges' g SMD							-0,10 [ -0,470; 0,279]	0,6178
NED/CR [IDS]	60	75,83 (29,976)	1,80 ( 2,124)	28	80,36 (24,867)	8,30 ( 3,378)	-6,51 [ -14,455; 1,443]	0,1072
Hedges' g SMD							-0,38 [ -0,834; 0,071]	0,0984
NED/CR [Chemo]	34	65,20 (28,239)	10,08 ( 2,860)	17	71,57 (28,726)	10,75 ( 4,733)	-0,67 [ -11,798; 10,466]	0,9047
Hedges' g SMD							-0,04 [ -0,619; 0,545]	0,9005
PR	44	76,52 (25,749)	3,38 ( 2,498)	30	70,00 (25,295)	4,40 ( 3,256)	-1,01 [ -9,224; 7,195]	0,8057
Hedges' g SMD							-0,06 [ -0,523; 0,405]	0,8040
Int. p-Wert								0,5350

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3af 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 4

Table 2.5.4.6 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Funktionskala: Sozial (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)								
tBRCAm	127	68,50 (29,113)	5,89 ( 1,442)	60	73,33 (26,786)	8,94 ( 2,221)	-3,05 [ -8,288; 2,178]	0,2509
Hedges' g SMD							-0,18 [ -0,491; 0,124]	0,2418
nicht tBRCAm	93	80,29 (25,413)	3,37 ( 1,527)	58	73,85 (23,386)	6,08 ( 2,063)	-2,71 [ -7,801; 2,383]	0,2946
Hedges' g SMD							-0,18 [ -0,507; 0,150]	0,2874
Int. p-Wert								0,4036
Alter [Jahre]								
<65 Jahre	161	71,84 (29,002)	5,18 ( 1,274)	89	71,35 (25,375)	9,29 ( 1,815)	-4,11 [ -8,478; 0,257]	0,0649
Hedges' g SMD							-0,25 [ -0,508; 0,012]	0,0611
>=65 Jahre	59	77,97 (25,416)	3,07 ( 1,768)	29	80,46 (23,175)	2,86 ( 2,723)	0,21 [ -6,261; 6,688]	0,9478
Hedges' g SMD							0,02 [ -0,429; 0,460]	0,9467
Int. p-Wert								0,3810
FIGO Stadium								
III	157	74,10 (28,143)	3,35 ( 1,243)	81	73,46 (26,716)	8,97 ( 1,818)	-5,62 [ -9,957; -1,279]	0,0114*
Hedges' g SMD							-0,35 [ -0,623; -0,083]	0,0103*
IV	63	71,96 (28,371)	9,26 ( 1,864)	37	73,87 (21,351)	3,96 ( 2,796)	5,30 [ -1,388; 11,988]	0,1189
Hedges' g SMD							0,34 [ -0,073; 0,745]	0,1070
Int. p-Wert								0,0265*
Region								
Europa	211	72,99 (28,491)	4,94 ( 1,075)	112	73,66 (25,275)	6,98 ( 1,582)	-2,04 [ -5,809; 1,720]	0,2861
Hedges' g SMD							-0,13 [ -0,357; 0,102]	0,2765
Japan	9	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3af 25NOV2020:12:36 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 4

Table 2.5.4.6 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Funktionskala: Sozial (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
ECOG-PS-Status (0) Normale Aktivität	163	73,72 (27,273)	4,79 ( 1,172)	90	75,37 (24,381)	6,56 ( 1,643)	-1,78 [ -5,754; 2,200]	0,3795
Hedges' g SMD							-0,12 [ -0,374; 0,141]	0,3747
Eingeschränkte Aktivität (1)	54	73,77 (31,323)	4,56 ( 2,367)	28	67,86 (26,808)	9,95 ( 3,694)	-5,39 [ -14,134; 3,352]	0,2234
Hedges' g SMD							-0,29 [ -0,753; 0,165]	0,2088
Int. p-Wert								0,1783
Baseline CA-125-Wert <=ULN	195	74,02 (28,670)	5,35 ( 1,078)	105	74,13 (25,422)	8,18 ( 1,565)	-2,83 [ -6,573; 0,911]	0,1375
Hedges' g SMD							-0,18 [ -0,421; 0,054]	0,1307
>ULN	25	NC	NC	13	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC
Histologisches Grading High grade	220	73,48 (28,160)	4,82 ( 1,055)	118	73,59 (25,067)	7,60 ( 1,529)	-2,78 [ -6,433; 0,877]	0,1358
Hedges' g SMD							-0,17 [ -0,397; 0,051]	0,1293
Int. p-Wert								ID
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP Tumorest	142	74,53 (28,675)	4,39 ( 1,293)	71	75,59 (24,207)	7,85 ( 1,921)	-3,46 [ -8,029; 1,103]	0,1363
Hedges' g SMD							-0,22 [ -0,506; 0,065]	0,1307
Kein Tumorest	71	69,72 (27,647)	6,37 ( 1,977)	39	68,80 (27,620)	7,00 ( 2,868)	-0,63 [ -7,553; 6,285]	0,8561
Hedges' g SMD							-0,04 [ -0,427; 0,354]	0,8535
Int. p-Wert								0,6062

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3af 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 4 von 4

Table 2.5.4.6 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Funktionskala: Sozial (mixed model for repeated measures) - average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n [a]	Ausgangswert MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n [a]	Ausgangswert MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Zeitpunkt der Debulking-Operation								
Primär	130	72,05 (28,621)	7,33 ( 1,298)	70	70,48 (25,248)	8,08 ( 1,857)	-0,75 [ -5,215; 3,722]	0,7421
Hedges' g SMD							-0,05 [ -0,340; 0,241]	0,7391
Intervall	83	74,30 (28,070)	1,23 ( 1,931)	40	77,92 (25,706)	5,75 ( 2,977)	-4,52 [ -11,562; 2,521]	0,2059
Hedges' g SMD							-0,25 [ -0,628; 0,129]	0,1963
Int. p-Wert								0,2143
Myriad tBRCA-Status								
tBRCAm	136	68,87 (29,593)	6,32 ( 1,395)	68	73,53 (26,113)	9,76 ( 2,092)	-3,44 [ -8,405; 1,525]	0,1734
Hedges' g SMD							-0,21 [ -0,498; 0,085]	0,1656
nicht tBRCAm	84	80,95 (24,012)	2,17 ( 1,598)	50	73,67 (23,831)	4,88 ( 2,216)	-2,71 [ -8,144; 2,719]	0,3247
Hedges' g SMD							-0,18 [ -0,530; 0,171]	0,3161
Int. p-Wert								0,4667
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status								
sBRCAm	18	65,74 (21,747)	14,05 ( 2,879)	6	72,22 (25,092)	15,82 ( 5,246)	-1,77 [ -14,288; 10,749]	0,7716
Hedges' g SMD							-0,14 [ -1,063; 0,787]	0,7696
gBRCAm	56	75,00 (27,707)	-0,90 ( 2,315)	28	71,43 (23,941)	11,10 ( 3,519)	-12,00 [ -20,401; -3,607]	0,0057*
Hedges' g SMD							-0,67 [ -1,135; -0,204]	0,0048*
Nicht BRCAm	37	85,14 (19,557)	0,89 ( 1,894)	21	80,95 (21,269)	1,91 ( 2,823)	-1,01 [ -7,863; 5,838]	0,7677
Hedges' g SMD							-0,08 [ -0,619; 0,453]	0,7616
Int. p-Wert								0,1285

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrmsubpr\_v3af 25NOV2020:12:36 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 4

Table 2.5.4.7 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Appetitverlust (mixed model for repeated measures) - average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n [a]	Ausgangswert MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n [a]	Ausgangswert MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
1st line treatment outcome (IVRS)								
NED [PDS]	81	10,29 (19,466)	3,24 ( 1,553)	43	8,53 (19,372)	-0,36 ( 2,225)	3,59 [ -1,785; 8,971]	0,1884
Hedges' g SMD							0,25 [ -0,120; 0,623]	0,1840
NED/CR [IDS]	61	6,01 (12,922)	6,09 ( 2,011)	34	7,84 (14,352)	1,62 ( 2,795)	4,46 [ -2,388; 11,317]	0,1986
Hedges' g SMD							0,28 [ -0,143; 0,700]	0,1957
NED/CR [Chemo]	36	9,26 (20,488)	2,95 ( 2,278)	20	5,00 (12,212)	-2,89 ( 3,354)	5,84 [ -2,316; 13,998]	0,1563
Hedges' g SMD							0,41 [ -0,145; 0,959]	0,1486
PR	41	5,69 (14,724)	5,00 ( 2,658)	23	14,49 (22,079)	7,19 ( 4,108)	-2,19 [ -12,181; 7,801]	0,6587
Hedges' g SMD							-0,12 [ -0,631; 0,391]	0,6451
Int. p-Wert								0,2388
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)								
tBRCAm	130	8,46 (17,269)	4,23 ( 1,351)	59	6,21 (13,093)	2,36 ( 2,111)	1,88 [ -3,074; 6,826]	0,4554
Hedges' g SMD							0,12 [ -0,189; 0,427]	0,4475
nicht tBRCAm	89	7,49 (17,228)	4,04 ( 1,284)	61	11,48 (20,981)	-0,87 ( 1,646)	4,91 [ 0,785; 9,042]	0,0200*
Hedges' g SMD							0,39 [ 0,065; 0,723]	0,0190*
Int. p-Wert								0,6099
1st line treatment outcome (eCRF)								
NED [PDS]	79	9,70 (19,357)	3,41 ( 1,573)	42	7,94 (19,211)	0,33 ( 2,226)	3,09 [ -2,319; 8,494]	0,2602
Hedges' g SMD							0,22 [ -0,158; 0,592]	0,2571
NED/CR [IDS]	60	5,56 (12,527)	6,84 ( 1,870)	29	5,75 (12,814)	1,12 ( 2,782)	5,72 [ -0,951; 12,391]	0,0918
Hedges' g SMD							0,39 [ -0,060; 0,834]	0,0896
NED/CR [Chemo]	33	9,09 (19,135)	1,58 ( 2,331)	17	7,84 (14,575)	-4,73 ( 3,764)	6,31 [ -2,674; 15,293]	0,1628
Hedges' g SMD							0,44 [ -0,153; 1,031]	0,1458
PR	44	8,33 (17,791)	5,09 ( 2,519)	31	12,90 (20,507)	5,81 ( 3,203)	-0,72 [ -8,903; 7,458]	0,8606
Hedges' g SMD							-0,04 [ -0,501; 0,418]	0,8591
Int. p-Wert								0,2541

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrmsubpr\_v3ag 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 4

Table 2.5.4.7 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Appetitverlust (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)								
tBRCAm	127	8,66 (17,423)	4,31 ( 1,371)	60	6,11 (13,007)	2,16 ( 2,103)	2,15 [ -2,810; 7,109]	0,3935
Hedges' g SMD							0,14 [ -0,171; 0,444]	0,3853
nicht tBRCAm	92	7,25 (16,994)	3,92 ( 1,254)	60	11,67 (21,104)	-0,74 ( 1,650)	4,66 [ 0,558; 8,757]	0,0263*
Hedges' g SMD							0,38 [ 0,048; 0,704]	0,0247*
Int. p-Wert								0,7130
Alter [Jahre]								
<65 Jahre	161	6,83 (14,962)	5,51 ( 1,109)	90	5,93 (13,755)	1,91 ( 1,565)	3,60 [ -0,179; 7,381]	0,0617
Hedges' g SMD							0,25 [ -0,009; 0,509]	0,0583
>=65 Jahre	58	11,49 (22,121)	0,18 ( 2,058)	30	17,78 (24,343)	-2,05 ( 3,039)	2,22 [ -5,103; 9,548]	0,5473
Hedges' g SMD							0,14 [ -0,304; 0,579]	0,5411
Int. p-Wert								0,8547
FIGO Stadium								
III	156	9,40 (18,854)	4,70 ( 1,192)	83	8,43 (18,656)	-0,26 ( 1,700)	4,95 [ 0,861; 9,047]	0,0179*
Hedges' g SMD							0,33 [ 0,059; 0,595]	0,0168*
IV	63	4,76 (11,758)	2,86 ( 1,445)	37	9,91 (15,446)	3,68 ( 2,125)	-0,82 [ -5,943; 4,308]	0,7519
Hedges' g SMD							-0,07 [ -0,474; 0,339]	0,7447
Int. p-Wert								0,0416*
Region								
Europa	210	7,94 (17,269)	4,23 ( 0,987)	114	9,36 (18,018)	0,81 ( 1,428)	3,42 [ 0,004; 6,839]	0,0497*
Hedges' g SMD							0,23 [ 0,004; 0,462]	0,0458*
Japan	9	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrmsubpr\_v3ag 25NOV2020:12:36 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 4

Table 2.5.4.7 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Appetitverlust (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
ECOG-PS-Status								
(0) Normale Aktivität	162	5,97 (14,816)	4,49 ( 1,005)	92	7,61 (17,888)	1,58 ( 1,392)	2,91 [ -0,471; 6,297]	0,0913
Hedges' g SMD							0,22 [ -0,033; 0,480]	0,0879
(1) Eingeschränkte Aktivität	53	14,47 (22,178)	1,82 ( 2,270)	28	13,10 (16,578)	-1,48 ( 3,425)	3,30 [ -4,878; 11,484]	0,4241
Hedges' g SMD							0,19 [ -0,267; 0,650]	0,4136
Int. p-Wert								0,9856
Baseline CA-125-Wert								
<=ULN	194	8,08 (17,238)	3,87 ( 0,999)	107	8,72 (17,337)	1,59 ( 1,422)	2,28 [ -1,142; 5,698]	0,1910
Hedges' g SMD							0,16 [ -0,076; 0,396]	0,1846
>ULN	25	NC	NC	13	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC
Histologisches Grading								
High grade	219	8,07 (17,219)	4,15 ( 0,958)	120	8,89 (17,677)	0,83 ( 1,370)	3,31 [ 0,026; 6,603]	0,0483*
Hedges' g SMD							0,23 [ 0,005; 0,452]	0,0450*
Int. p-Wert								ID
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP								
Tumorest	142	7,75 (16,686)	4,64 ( 1,168)	72	7,41 (16,990)	0,52 ( 1,699)	4,12 [ 0,057; 8,190]	0,0469*
Hedges' g SMD							0,29 [ 0,007; 0,577]	0,0448*
Kein Tumorest	70	8,57 (18,551)	2,61 ( 1,627)	40	10,00 (17,213)	-1,82 ( 2,314)	4,43 [ -1,183; 10,042]	0,1206
Hedges' g SMD							0,31 [ -0,076; 0,705]	0,1148
Int. p-Wert								0,8556

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrmsubpr\_v3ag 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 4 von 4

Table 2.5.4.7 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Appetitverlust (mixed model for repeated measures) - average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Zeitpunkt der Debulking-Operation								
Primär	129	9,56 (19,182)	2,00 ( 1,139)	71	8,92 (18,651)	-0,90 ( 1,607)	2,90 [ -0,981; 6,790]	0,1420
Hedges' g SMD							0,22 [ -0,070; 0,510]	0,1376
Intervall	83	5,62 (13,594)	7,07 ( 1,667)	41	7,32 (13,969)	0,62 ( 2,512)	6,45 [ 0,477; 12,429]	0,0346*
Hedges' g SMD							0,41 [ 0,036; 0,792]	0,0317*
Int. p-Wert								0,2435
Myriad tBRCA-Status								
tBRCAm	136	8,33 (17,093)	4,45 ( 1,307)	68	6,86 (14,749)	1,49 ( 1,949)	2,96 [ -1,674; 7,591]	0,2093
Hedges' g SMD							0,19 [ -0,102; 0,482]	0,2020
nicht tBRCAm	83	7,63 (17,519)	3,89 ( 1,357)	52	11,54 (20,753)	-0,34 ( 1,821)	4,23 [ -0,275; 8,726]	0,0655
Hedges' g SMD							0,33 [ -0,017; 0,681]	0,0624
Int. p-Wert								0,9501
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status								
sBRCAm	18	12,96 (23,260)	1,00 ( 3,286)	6	5,56 (13,608)	-4,03 ( 5,985)	5,03 [ -9,343; 19,398]	0,4724
Hedges' g SMD							0,34 [ -0,586; 1,274]	0,4684
gBRCAm	57	8,77 (16,093)	8,53 ( 2,335)	28	7,14 (13,929)	1,09 ( 3,534)	7,43 [ -1,009; 15,875]	0,0835
Hedges' g SMD							0,41 [ -0,047; 0,866]	0,0788
Nicht BRCAm	36	4,63 (11,691)	5,90 ( 1,637)	22	9,09 (18,349)	3,02 ( 2,191)	2,88 [ -2,590; 8,348]	0,2956
Hedges' g SMD							0,28 [ -0,249; 0,817]	0,2961
Int. p-Wert								0,6887

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrmsubpr\_v3ah 25NOV2020:12:36 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 4

Table 2.5.4.8 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Verstopfung (mixed model for repeated measures) - average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
1st line treatment outcome (IVRS)								
NED [PDS]	80	21,25 (32,367)	0,07 ( 1,843)	43	17,05 (30,318)	0,83 ( 2,656)	-0,76 [ -7,171; 5,654]	0,8152
Hedges' g SMD							-0,04 [ -0,415; 0,326]	0,8127
NED/CR [IDS]	61	18,03 (24,776)	0,03 ( 1,732)	34	10,78 (17,829)	0,52 ( 2,538)	-0,49 [ -6,653; 5,672]	0,8743
Hedges' g SMD							-0,03 [ -0,454; 0,385]	0,8710
NED/CR [Chemo]	36	14,81 (25,751)	5,28 ( 3,409)	20	10,00 (19,041)	6,15 ( 5,398)	-0,87 [ -13,855; 12,112]	0,8929
Hedges' g SMD							-0,04 [ -0,586; 0,507]	0,8877
PR	39	NC	NC	21	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								0,9412
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)								
tBRCAm	128	17,97 (28,648)	0,78 ( 1,497)	57	14,62 (23,585)	1,59 ( 2,383)	-0,81 [ -6,371; 4,748]	0,7735
Hedges' g SMD							-0,05 [ -0,359; 0,265]	0,7687
nicht tBRCAm	88	16,67 (26,743)	2,18 ( 1,613)	61	13,66 (25,369)	1,15 ( 2,158)	1,03 [ -4,313; 6,383]	0,7025
Hedges' g SMD							0,06 [ -0,262; 0,392]	0,6969
Int. p-Wert								0,9630
1st line treatment outcome (eCRF)								
NED [PDS]	78	23,08 (33,681)	-0,37 ( 1,900)	42	17,46 (30,567)	0,39 ( 2,695)	-0,76 [ -7,308; 5,791]	0,8189
Hedges' g SMD							-0,04 [ -0,419; 0,331]	0,8171
NED/CR [IDS]	60	16,11 (24,156)	0,80 ( 1,683)	29	10,34 (18,046)	3,02 ( 2,702)	-2,22 [ -8,589; 4,158]	0,4903
Hedges' g SMD							-0,16 [ -0,606; 0,282]	0,4740
NED/CR [Chemo]	33	11,11 (19,837)	6,12 ( 3,623)	17	9,80 (19,596)	10,71 ( 6,238)	-4,59 [ -19,191; 10,016]	0,5289
Hedges' g SMD							-0,20 [ -0,787; 0,386]	0,5037
PR	42	15,08 (25,717)	3,77 ( 2,508)	29	16,09 (22,923)	-3,55 ( 3,389)	7,32 [ -1,150; 15,788]	0,0887
Hedges' g SMD							0,42 [ -0,055; 0,902]	0,0828
Int. p-Wert								0,3119

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrmsubpr\_v3ah 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 4

Table 2.5.4.8 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Verstopfung (mixed model for repeated measures) - average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)								
tBRCAm	125	18,13 (28,869)	0,81 ( 1,522)	58	14,94 (23,506)	1,57 ( 2,374)	-0,76 [ -6,327; 4,815]	0,7890
Hedges' g SMD							-0,04 [ -0,355; 0,268]	0,7848
nicht tBRCAm	91	16,48 (26,469)	2,13 ( 1,575)	60	13,33 (25,453)	1,21 ( 2,160)	0,93 [ -4,378; 6,235]	0,7297
Hedges' g SMD							0,06 [ -0,267; 0,385]	0,7238
Int. p-Wert								0,8861
Alter [Jahre]								
<65 Jahre	159	16,35 (28,032)	2,42 ( 1,345)	90	14,81 (23,497)	2,12 ( 1,935)	0,30 [ -4,343; 4,951]	0,8975
Hedges' g SMD							0,02 [ -0,241; 0,276]	0,8954
>=65 Jahre	57	20,47 (27,280)	-1,68 ( 1,794)	28	11,90 (27,539)	0,87 ( 2,805)	-2,55 [ -9,224; 4,126]	0,4493
Hedges' g SMD							-0,18 [ -0,634; 0,272]	0,4345
Int. p-Wert								0,2744
FIGO Stadium								
III	154	18,40 (28,275)	2,68 ( 1,313)	81	14,81 (26,874)	3,22 ( 1,921)	-0,55 [ -5,144; 4,047]	0,8141
Hedges' g SMD							-0,03 [ -0,302; 0,236]	0,8108
IV	62	15,05 (26,774)	-1,96 ( 1,868)	37	12,61 (18,175)	-3,22 ( 2,830)	1,26 [ -5,463; 7,985]	0,7106
Hedges' g SMD							0,08 [ -0,328; 0,487]	0,7011
Int. p-Wert								0,2629
Region								
Europa	207	18,20 (28,188)	1,25 ( 1,139)	112	14,29 (24,797)	0,75 ( 1,689)	0,50 [ -3,518; 4,511]	0,8080
Hedges' g SMD							0,03 [ -0,201; 0,259]	0,8030
Japan	9	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3ah 25NOV2020:12:36 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 4

Table 2.5.4.8 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Verstopfung (mixed model for repeated measures) - average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
ECOG-PS-Status								
(0) Normale Aktivität	161	15,32 (27,637)	2,08 ( 1,230)	91	15,38 (25,967)	1,53 ( 1,731)	0,55 [ -3,638; 4,733]	0,7968
Hedges' g SMD							0,03 [ -0,223; 0,291]	0,7940
(1) Eingeschränkte Aktivität	52	24,36 (28,095)	-1,18 ( 2,668)	27	9,88 (18,057)	1,99 ( 4,320)	-3,17 [ -13,464; 7,121]	0,5409
Hedges' g SMD							-0,15 [ -0,620; 0,311]	0,5165
Int. p-Wert								0,8726
Baseline CA-125-Wert								
<=ULN	191	19,85 (28,708)	0,79 ( 1,175)	105	14,60 (25,286)	1,54 ( 1,716)	-0,75 [ -4,854; 3,351]	0,7187
Hedges' g SMD							-0,04 [ -0,283; 0,193]	0,7124
>ULN	25	NC	NC	13	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC
Histologisches Grading								
High grade	216	17,44 (27,832)	1,41 ( 1,100)	118	14,12 (24,424)	1,49 ( 1,611)	-0,09 [ -3,931; 3,757]	0,9643
Hedges' g SMD							-0,01 [ -0,230; 0,219]	0,9635
Int. p-Wert								ID
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP								
Tumorrest	141	19,62 (29,833)	0,15 ( 1,312)	72	14,35 (26,137)	1,33 ( 1,940)	-1,18 [ -5,811; 3,450]	0,6157
Hedges' g SMD							-0,07 [ -0,358; 0,210]	0,6093
Kein Tumorrest	68	13,73 (23,909)	3,99 ( 2,113)	40	10,83 (17,521)	3,48 ( 3,113)	0,51 [ -6,967; 7,982]	0,8930
Hedges' g SMD							0,03 [ -0,363; 0,418]	0,8900
Int. p-Wert								0,3505

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3ah 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 4 von 4

Table 2.5.4.8 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Verstopfung (mixed model for repeated measures) - average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n [a]	Ausgangswert MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n [a]	Ausgangswert MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Zeitpunkt der Debulking-Operation								
Primär	126	18,78 (30,839)	2,22 ( 1,479)	71	13,62 (26,172)	1,88 ( 2,105)	0,33 [ -4,751; 5,420]	0,8969
Hedges' g SMD							0,02 [ -0,271; 0,310]	0,8951
Intervall	83	16,06 (23,490)	-0,04 ( 1,584)	41	12,20 (17,882)	1,95 ( 2,507)	-1,99 [ -7,881; 3,909]	0,5055
Hedges' g SMD							-0,13 [ -0,506; 0,243]	0,4905
Int. p-Wert								0,9776
Myriad tBRCA-Status								
tBRCAm	134	18,41 (28,192)	0,85 ( 1,455)	66	13,64 (22,628)	0,36 ( 2,221)	0,48 [ -4,765; 5,728]	0,8565
Hedges' g SMD							0,03 [ -0,267; 0,323]	0,8532
nicht tBRCAm	82	15,85 (27,330)	2,25 ( 1,668)	52	14,74 (26,743)	2,77 ( 2,328)	-0,53 [ -6,214; 5,159]	0,8545
Hedges' g SMD							-0,03 [ -0,381; 0,314]	0,8512
Int. p-Wert								0,5504
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status								
sBRCAm	17	17,65 (20,809)	-2,19 ( 3,769)	6	16,67 (18,257)	6,03 ( 6,792)	-8,22 [ -24,582; 8,144]	0,3048
Hedges' g SMD							-0,50 [ -1,445; 0,443]	0,2982
gBRCAm	56	19,64 (27,544)	3,25 ( 2,683)	28	16,67 (23,130)	2,23 ( 4,025)	1,01 [ -8,633; 10,658]	0,8348
Hedges' g SMD							0,05 [ -0,405; 0,503]	0,8324
Nicht BRCAm	36	16,67 (25,820)	0,08 ( 2,497)	22	16,67 (30,429)	5,43 ( 3,496)	-5,35 [ -13,961; 3,258]	0,2181
Hedges' g SMD							-0,34 [ -0,874; 0,194]	0,2123
Int. p-Wert								0,4902

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3ai 25NOV2020:12:36 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 4

Table 2.5.4.9 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Diarrhö (mixed model for repeated measures) - average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n [a]	Ausgangswert MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n [a]	Ausgangswert MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
1st line treatment outcome (IVRS)								
NED [PDS]	79	7,17 (15,717)	1,32 ( 1,416)	43	12,40 (20,604)	2,90 ( 2,009)	-1,58 [ -6,462; 3,308]	0,5237
Hedges' g SMD							-0,12 [ -0,494; 0,249]	0,5184
NED/CR [IDS]	61	12,57 (21,225)	-0,46 ( 1,966)	34	8,82 (23,654)	0,84 ( 2,830)	-1,30 [ -8,194; 5,592]	0,7075
Hedges' g SMD							-0,08 [ -0,501; 0,338]	0,7023
NED/CR [Chemo]	37	17,12 (25,606)	-3,66 ( 1,585)	20	23,33 (37,619)	-3,88 ( 2,526)	0,22 [ -5,824; 6,257]	0,9428
Hedges' g SMD							0,02 [ -0,523; 0,565]	0,9402
PR	40	NC	NC	22	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								0,9160
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)								
tBRCAm	129	9,56 (20,067)	-0,05 ( 1,104)	59	11,30 (23,660)	1,45 ( 1,729)	-1,50 [ -5,553; 2,548]	0,4649
Hedges' g SMD							-0,12 [ -0,425; 0,191]	0,4563
nicht tBRCAm	88	9,09 (17,307)	2,38 ( 1,609)	60	15,00 (26,343)	0,79 ( 2,095)	1,59 [ -3,665; 6,846]	0,5498
Hedges' g SMD							0,10 [ -0,227; 0,430]	0,5439
Int. p-Wert								0,3174
1st line treatment outcome (eCRF)								
NED [PDS]	77	7,36 (15,879)	1,23 ( 1,454)	42	11,90 (20,589)	2,13 ( 2,040)	-0,90 [ -5,881; 4,085]	0,7213
Hedges' g SMD							-0,07 [ -0,445; 0,307]	0,7188
NED/CR [IDS]	60	9,44 (19,496)	2,49 ( 1,908)	29	6,90 (18,643)	3,48 ( 2,995)	-0,99 [ -8,072; 6,094]	0,7816
Hedges' g SMD							-0,06 [ -0,508; 0,379]	0,7760
NED/CR [Chemo]	34	18,63 (26,197)	-2,87 ( 1,870)	17	17,65 (33,578)	-3,81 ( 3,361)	0,94 [ -6,922; 8,801]	0,8084
Hedges' g SMD							0,08 [ -0,505; 0,660]	0,7944
PR	43	5,43 (14,420)	0,20 ( 2,112)	30	18,89 (29,921)	0,25 ( 2,833)	-0,05 [ -7,316; 7,215]	0,9889
Hedges' g SMD							0,00 [ -0,470; 0,463]	0,9886
Int. p-Wert								0,9166

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3ai 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 4

Table 2.5.4.9 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Diarrhö (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)								
tBRCAm	126	9,52 (20,158)	-0,09 ( 1,117)	60	11,11 (23,504)	1,46 ( 1,712)	-1,55 [ -5,584; 2,490]	0,4505
Hedges' g SMD							-0,12 [ -0,428; 0,187]	0,4424
nicht tBRCAm	91	9,16 (17,260)	2,28 ( 1,563)	59	15,25 (26,495)	0,79 ( 2,094)	1,49 [ -3,707; 6,690]	0,5706
Hedges' g SMD							0,10 [ -0,231; 0,424]	0,5640
Int. p-Wert								0,3367
Alter [Jahre]								
<65 Jahre	160	7,92 (16,503)	-0,22 ( 1,012)	90	15,56 (26,061)	0,70 ( 1,444)	-0,93 [ -4,425; 2,568]	0,6014
Hedges' g SMD							-0,07 [ -0,329; 0,188]	0,5928
>=65 Jahre	57	13,45 (24,283)	3,58 ( 2,026)	29	5,75 (20,057)	3,32 ( 3,162)	0,26 [ -7,319; 7,836]	0,9457
Hedges' g SMD							0,02 [ -0,431; 0,463]	0,9437
Int. p-Wert								0,6227
FIGO Stadium								
III	155	10,32 (19,580)	2,06 ( 1,121)	82	8,94 (19,632)	1,44 ( 1,629)	0,62 [ -3,285; 4,521]	0,7552
Hedges' g SMD							0,04 [ -0,224; 0,311]	0,7514
IV	62	6,99 (17,217)	-1,57 ( 1,659)	37	22,52 (32,446)	2,50 ( 2,424)	-4,06 [ -10,084; 1,955]	0,1829
Hedges' g SMD							-0,29 [ -0,703; 0,115]	0,1589
Int. p-Wert								0,1430
Region								
Europa	208	9,46 (19,142)	0,90 ( 0,954)	113	13,27 (25,409)	1,41 ( 1,397)	-0,50 [ -3,839; 2,834]	0,7671
Hedges' g SMD							-0,04 [ -0,264; 0,194]	0,7619
Japan	9	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3ai 25NOV2020:12:36 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 4

Table 2.5.4.9 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Diarrhö (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
ECOG-PS-Status								
(0) Normale Aktivität	161	9,32 (19,441)	0,75 ( 1,099)	91	13,19 (25,278)	1,84 ( 1,520)	-1,10 [ -4,802; 2,611]	0,5607
Hedges' g SMD							-0,08 [ -0,334; 0,180]	0,5563
Eingeschränkte Aktivität	53	10,06 (18,004)	2,71 ( 1,901)	28	13,10 (24,578)	0,36 ( 3,181)	2,36 [ -5,046; 9,760]	0,5270
Hedges' g SMD							0,16 [ -0,302; 0,615]	0,5039
Int. p-Wert								0,2251
Baseline CA-125-Wert								
<=ULN	192	9,72 (19,545)	0,82 ( 0,977)	106	11,95 (22,626)	1,41 ( 1,410)	-0,59 [ -3,972; 2,788]	0,7303
Hedges' g SMD							-0,04 [ -0,280; 0,195]	0,7253
>ULN	25	NC	NC	13	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC
Histologisches Grading								
High grade	217	9,37 (18,956)	1,00 ( 0,927)	119	13,17 (25,012)	1,50 ( 1,341)	-0,50 [ -3,715; 2,714]	0,7593
Hedges' g SMD							-0,04 [ -0,259; 0,188]	0,7546
Int. p-Wert								ID
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP								
Tumorrest	140	8,33 (17,486)	1,64 ( 1,160)	72	9,72 (19,730)	3,03 ( 1,702)	-1,39 [ -5,456; 2,675]	0,5006
Hedges' g SMD							-0,10 [ -0,384; 0,185]	0,4944
Kein Tumorrest	70	12,38 (22,105)	-1,30 ( 1,484)	39	20,51 (32,994)	-3,22 ( 2,168)	1,92 [ -3,347; 7,177]	0,4703
Hedges' g SMD							0,15 [ -0,244; 0,540]	0,4587
Int. p-Wert								0,3065

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3ai 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 4 von 4

Table 2.5.4.9 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Diarrhö (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n [a]	Ausgangswert MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n [a]	Ausgangswert MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Zeitpunkt der Debulking-Operation								
Primär	127	9,45 (19,198)	0,63 ( 1,124)	70	15,71 (26,449)	0,31 ( 1,586)	0,31 [ -3,540; 4,169]	0,8721
Hedges' g SMD							0,02 [ -0,267; 0,316]	0,8702
Intervall	83	10,04 (19,293)	1,10 ( 1,549)	41	9,76 (23,856)	1,97 ( 2,435)	-0,88 [ -6,608; 4,854]	0,7620
Hedges' g SMD							-0,06 [ -0,434; 0,315]	0,7547
Int. p-Wert								0,8974
Myriad tBRCA-Status								
tBRCAm	135	9,63 (20,307)	-0,82 ( 1,100)	68	13,73 (27,157)	2,06 ( 1,648)	-2,88 [ -6,804; 1,037]	0,1484
Hedges' g SMD							-0,22 [ -0,512; 0,072]	0,1400
nicht tBRCAm	82	8,94 (16,604)	3,84 ( 1,631)	51	12,42 (22,071)	0,29 ( 2,238)	3,55 [ -1,956; 9,056]	0,2034
Hedges' g SMD							0,23 [ -0,119; 0,582]	0,1955
Int. p-Wert								0,0281*
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status								
sBRCAm	17	9,80 (22,866)	-4,92 ( 2,953)	6	22,22 (34,427)	-1,76 ( 5,106)	-3,16 [ -15,563; 9,242]	0,6008
Hedges' g SMD							-0,25 [ -1,183; 0,685]	0,6019
gBRCAm	56	9,52 (22,665)	2,60 ( 1,791)	28	7,14 (16,623)	1,14 ( 2,782)	1,46 [ -5,141; 8,054]	0,6614
Hedges' g SMD							0,10 [ -0,350; 0,558]	0,6529
Nicht BRCAm	36	9,26 (15,142)	5,80 ( 2,491)	22	9,09 (23,417)	3,73 ( 3,655)	2,07 [ -6,896; 11,042]	0,6430
Hedges' g SMD							0,13 [ -0,402; 0,660]	0,6328
Int. p-Wert								0,6544

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3aj 25NOV2020:12:36 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 4

Table 2.5.4.10 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Dyspnoe (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n [a]	Ausgangswert MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n [a]	Ausgangswert MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
1st line treatment outcome (IVRS)								
NED [PDS]	80	26,67 (28,758)	-2,40 ( 1,899)	43	20,16 (24,277)	-4,28 ( 2,716)	1,88 [ -4,703; 8,454]	0,5735
Hedges' g SMD							0,11 [ -0,263; 0,479]	0,5686
NED/CR [IDS]	61	24,59 (25,749)	-3,49 ( 2,051)	34	28,43 (32,960)	-6,98 ( 2,928)	3,49 [ -3,632; 10,612]	0,3327
Hedges' g SMD							0,21 [ -0,210; 0,632]	0,3253
NED/CR [Chemo]	36	24,07 (27,152)	-1,62 ( 2,962)	20	28,33 (24,839)	-10,32 ( 4,300)	8,70 [ -1,798; 19,191]	0,1023
Hedges' g SMD							0,47 [ -0,085; 1,023]	0,0973
PR	39	18,80 (26,263)	3,87 ( 3,490)	23	14,49 (19,659)	9,97 ( 4,893)	-6,10 [ -18,223; 6,027]	0,3167
Hedges' g SMD							-0,27 [ -0,786; 0,249]	0,3092
Int. p-Wert								0,2560
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)								
tBRCAm	129	27,65 (28,603)	-3,26 ( 1,584)	59	16,95 (24,269)	-3,19 ( 2,473)	-0,07 [ -5,901; 5,762]	0,9813
Hedges' g SMD							0,00 [ -0,312; 0,304]	0,9809
nicht tBRCAm	87	19,16 (24,183)	1,10 ( 1,837)	61	28,42 (27,780)	-4,12 ( 2,371)	5,22 [ -0,770; 11,209]	0,0871
Hedges' g SMD							0,29 [ -0,036; 0,622]	0,0809
Int. p-Wert								0,2079
1st line treatment outcome (eCRF)								
NED [PDS]	78	27,78 (30,111)	-2,12 ( 1,945)	42	20,63 (24,364)	-4,22 ( 2,733)	2,10 [ -4,565; 8,765]	0,5338
Hedges' g SMD							0,12 [ -0,255; 0,496]	0,5304
NED/CR [IDS]	59	21,47 (24,575)	-2,93 ( 2,089)	29	29,89 (33,741)	-5,95 ( 3,246)	3,02 [ -4,716; 10,759]	0,4394
Hedges' g SMD							0,18 [ -0,264; 0,627]	0,4251
NED/CR [Chemo]	33	23,23 (25,665)	-1,06 ( 3,097)	17	27,45 (26,965)	-8,85 ( 4,851)	7,79 [ -3,820; 19,397]	0,1834
Hedges' g SMD							0,41 [ -0,178; 1,004]	0,1708
PR	43	20,93 (25,222)	2,20 ( 3,096)	31	17,20 (20,854)	2,55 ( 3,846)	-0,35 [ -10,236; 9,540]	0,9442
Hedges' g SMD							-0,02 [ -0,478; 0,445]	0,9439
Int. p-Wert								0,7092

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3aj 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 4

Table 2.5.4.10 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Dyspnoe (mixed model for repeated measures) - average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)								
tBRCAm	126	28,04 (28,725)	-3,74 ( 1,605)	60	16,67 (24,162)	-3,03 ( 2,460)	-0,71 [ -6,548; 5,129]	0,8109
Hedges' g SMD							-0,04 [ -0,346; 0,269]	0,8063
nicht tBRCAm	90	18,89 (23,990)	1,58 ( 1,803)	60	28,89 (27,765)	-4,17 ( 2,389)	5,75 [ -0,229; 11,732]	0,0593
Hedges' g SMD							0,32 [ -0,005; 0,653]	0,0536
Int. p-Wert								0,1256
Alter [Jahre]								
<65 Jahre	159	24,32 (27,221)	-0,59 ( 1,383)	90	23,70 (26,082)	-3,74 ( 1,946)	3,15 [ -1,549; 7,856]	0,1877
Hedges' g SMD							0,18 [ -0,083; 0,436]	0,1817
>=65 Jahre	57	23,98 (27,280)	-3,47 ( 2,320)	30	20,00 (28,500)	-2,98 ( 3,380)	-0,49 [ -8,653; 7,670]	0,9049
Hedges' g SMD							-0,03 [ -0,469; 0,415]	0,9037
Int. p-Wert								0,4536
FIGO Stadium								
III	154	25,97 (27,810)	-1,11 ( 1,398)	83	24,50 (27,588)	-4,31 ( 1,989)	3,20 [ -1,589; 7,995]	0,1891
Hedges' g SMD							0,18 [ -0,086; 0,449]	0,1843
IV	62	19,89 (25,220)	-2,17 ( 2,318)	37	18,92 (24,268)	-0,37 ( 3,492)	-1,80 [ -10,116; 6,526]	0,6695
Hedges' g SMD							-0,09 [ -0,499; 0,316]	0,6589
Int. p-Wert								0,3058
Region								
Europa	207	24,80 (27,424)	-1,72 ( 1,237)	114	23,68 (26,874)	-3,60 ( 1,778)	1,89 [ -2,377; 6,149]	0,3848
Hedges' g SMD							0,10 [ -0,126; 0,332]	0,3766
Japan	9	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3aj 25NOV2020:12:36 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 4

Table 2.5.4.10 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Dyspnoe (mixed model for repeated measures) - average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
ECOG-PS-Status								
(0) Normale Aktivität	159	21,17 (23,844)	0,01 ( 1,317)	92	21,74 (25,407)	-1,48 ( 1,800)	1,49 [ -2,910; 5,880]	0,5062
Hedges' g SMD							0,09 [ -0,169; 0,345]	0,5026
Eingeschränkte Aktivität	53	33,33 (33,968)	-6,20 ( 2,834)	28	26,19 (30,574)	-8,82 ( 4,429)	2,62 [ -7,851; 13,091]	0,6200
Hedges' g SMD							0,12 [ -0,338; 0,578]	0,6079
Int. p-Wert								0,4166
Baseline CA-125-Wert								
<=ULN	193	23,32 (27,064)	-1,74 ( 1,233)	107	23,99 (27,008)	-3,21 ( 1,752)	1,47 [ -2,751; 5,681]	0,4945
Hedges' g SMD							0,08 [ -0,153; 0,320]	0,4882
>ULN	23	NC	NC	13	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC
Histologisches Grading								
High grade	216	24,23 (27,174)	-1,48 ( 1,194)	120	22,78 (26,633)	-3,40 ( 1,697)	1,92 [ -2,167; 5,997]	0,3567
Hedges' g SMD							0,11 [ -0,117; 0,330]	0,3495
Int. p-Wert								ID
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP								
Tumorst	140	25,48 (28,163)	-2,36 ( 1,408)	72	24,07 (28,648)	-4,84 ( 2,053)	2,48 [ -2,432; 7,384]	0,3211
Hedges' g SMD							0,15 [ -0,139; 0,430]	0,3154
Kein Tumorst	69	21,74 (24,136)	0,03 ( 2,259)	40	25,00 (23,570)	-2,58 ( 3,200)	2,61 [ -5,165; 10,378]	0,5073
Hedges' g SMD							0,13 [ -0,256; 0,524]	0,5005
Int. p-Wert								0,7691

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3aj 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 4 von 4

Table 2.5.4.10 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Dyspnoe (mixed model for repeated measures) - average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n [a]	Ausgangswert MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n [a]	Ausgangswert MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Zeitpunkt der Debulking-Operation								
Primär	127	24,41 (28,312)	-0,93 ( 1,542)	71	22,07 (23,867)	-3,40 ( 2,143)	2,48 [ -2,734; 7,688]	0,3496
Hedges' g SMD							0,14 [ -0,151; 0,431]	0,3453
Intervall	82	23,98 (24,720)	-2,91 ( 1,889)	41	28,46 (31,235)	-6,24 ( 2,911)	3,33 [ -3,565; 10,215]	0,3411
Hedges' g SMD							0,19 [ -0,188; 0,563]	0,3280
Int. p-Wert								0,6551
Myriad tBRCA-Status								
tBRCAm	135	26,67 (28,448)	-2,26 ( 1,552)	68	17,65 (24,751)	-3,32 ( 2,310)	1,05 [ -4,462; 6,564]	0,7074
Hedges' g SMD							0,06 [ -0,235; 0,348]	0,7017
nicht tBRCAm	81	20,16 (24,540)	0,13 ( 1,897)	52	29,49 (27,735)	-4,50 ( 2,554)	4,63 [ -1,719; 10,984]	0,1514
Hedges' g SMD							0,26 [ -0,088; 0,611]	0,1427
Int. p-Wert								0,5037
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status								
sBRCAm	18	24,07 (25,063)	-1,12 ( 0,000)	6	27,78 (32,773)	-11,87 (181,80)	10,76 [ -396,81; 418,319]	0,9567
Hedges' g SMD							0,05 [ -0,875; 0,973]	0,9174
gBRCAm	56	31,55 (28,723)	-2,39 ( 2,560)	28	17,86 (26,422)	1,71 ( 3,894)	-4,11 [ -13,493; 5,282]	0,3866
Hedges' g SMD							-0,21 [ -0,662; 0,248]	0,3722
Nicht BRCAm	35	17,14 (18,737)	-2,12 ( 2,569)	22	25,76 (27,084)	-4,43 ( 3,524)	2,31 [ -6,604; 11,222]	0,6049
Hedges' g SMD							0,14 [ -0,389; 0,679]	0,5948
Int. p-Wert								0,2598

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3ak 25NOV2020:12:36 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 4

Table 2.5.4.11 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptomskala: Fatigue (mixed model for repeated measures) - average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n [a]	Ausgangswert MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n [a]	Ausgangswert MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
1st line treatment outcome (IVRS)								
NED [PDS]	81	32,44 (22,762)	0,59 ( 1,677)	43	35,92 (21,254)	-1,87 ( 2,412)	2,46 [ -3,365; 8,277]	0,4052
Hedges' g SMD							0,16 [ -0,211; 0,529]	0,4000
NED/CR [IDS]	61	32,88 (22,551)	1,46 ( 2,009)	34	33,82 (23,064)	-4,34 ( 2,866)	5,80 [ -1,166; 12,759]	0,1015
Hedges' g SMD							0,36 [ -0,065; 0,781]	0,0969
NED/CR [Chemo]	36	36,73 (26,537)	-1,89 ( 2,377)	20	32,22 (21,898)	-3,25 ( 3,526)	1,36 [ -7,179; 9,896]	0,7506
Hedges' g SMD							0,09 [ -0,456; 0,637]	0,7459
PR	40	29,72 (20,346)	1,08 ( 2,278)	22	34,85 (25,898)	6,82 ( 3,237)	-5,74 [ -13,678; 2,204]	0,1533
Hedges' g SMD							-0,39 [ -0,911; 0,139]	0,1497
Int. p-Wert								0,1486
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)								
tBRCAm	130	34,83 (23,578)	-0,05 ( 1,370)	58	31,42 (22,526)	1,39 ( 2,155)	-1,44 [ -6,489; 3,600]	0,5727
Hedges' g SMD							-0,09 [ -0,400; 0,219]	0,5660
nicht tBRCAm	88	29,73 (21,608)	1,09 ( 1,489)	61	37,43 (22,335)	-4,07 ( 1,891)	5,17 [ 0,379; 9,952]	0,0346*
Hedges' g SMD							0,36 [ 0,030; 0,689]	0,0324*
Int. p-Wert								0,1028
1st line treatment outcome (eCRF)								
NED [PDS]	79	34,11 (24,520)	0,55 ( 1,691)	42	34,13 (20,443)	-1,57 ( 2,396)	2,12 [ -3,686; 7,928]	0,4709
Hedges' g SMD							0,14 [ -0,236; 0,513]	0,4684
NED/CR [IDS]	59	30,41 (20,435)	1,87 ( 2,083)	29	34,29 (24,581)	-3,69 ( 3,220)	5,56 [ -2,092; 13,208]	0,1521
Hedges' g SMD							0,33 [ -0,112; 0,782]	0,1423
NED/CR [Chemo]	33	34,34 (25,210)	-0,53 ( 2,424)	17	31,37 (21,601)	-3,85 ( 3,973)	3,32 [ -6,028; 12,669]	0,4777
Hedges' g SMD							0,22 [ -0,366; 0,808]	0,4605
PR	44	32,32 (21,939)	0,27 ( 2,277)	30	35,93 (24,314)	2,96 ( 2,892)	-2,69 [ -10,037; 4,665]	0,4685
Hedges' g SMD							-0,17 [ -0,637; 0,292]	0,4670
Int. p-Wert								0,4257

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3ak 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 4

Table 2.5.4.11 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptomskala: Fatigue (mixed model for repeated measures) - average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)								
tBRCAm	127	35,21 (23,707)	-0,14 ( 1,395)	59	31,26 (22,363)	1,14 ( 2,149)	-1,28 [ -6,346; 3,781]	0,6179
Hedges' g SMD							-0,08 [ -0,389; 0,229]	0,6119
nicht tBRCAm	91	29,37 (21,361)	1,18 ( 1,448)	60	37,69 (22,435)	-4,07 ( 1,895)	5,24 [ 0,494; 9,991]	0,0307*
Hedges' g SMD							0,37 [ 0,040; 0,697]	0,0281*
Int. p-Wert								0,1113
Alter [Jahre]								
<65 Jahre	161	34,51 (23,492)	0,36 ( 1,203)	90	34,44 (23,083)	-1,32 ( 1,697)	1,68 [ -2,421; 5,776]	0,4209
Hedges' g SMD							0,11 [ -0,151; 0,366]	0,4147
>=65 Jahre	57	27,88 (20,506)	1,28 ( 1,916)	29	34,67 (21,137)	-1,22 ( 2,851)	2,50 [ -4,352; 9,352]	0,4699
Hedges' g SMD							0,17 [ -0,280; 0,616]	0,4628
Int. p-Wert								0,5973
FIGO Stadium								
III	155	34,70 (24,144)	1,04 ( 1,239)	82	34,21 (23,432)	-2,53 ( 1,773)	3,57 [ -0,692; 7,831]	0,1002
Hedges' g SMD							0,23 [ -0,041; 0,496]	0,0967
IV	63	28,04 (18,811)	-0,12 ( 1,854)	37	35,14 (20,707)	-0,70 ( 2,822)	0,58 [ -6,155; 7,310]	0,8651
Hedges' g SMD							0,04 [ -0,369; 0,443]	0,8598
Int. p-Wert								0,1870
Region								
Europa	209	32,80 (23,241)	0,88 ( 1,053)	113	34,76 (22,686)	-1,13 ( 1,520)	2,01 [ -1,631; 5,645]	0,2786
Hedges' g SMD							0,13 [ -0,100; 0,358]	0,2707
Japan	9	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3ak 25NOV2020:12:36 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 4

Table 2.5.4.11 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptomskala: Fatigue (mixed model for repeated measures) - average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
ECOG-PS-Status								
(0) Normale Aktivität	161	29,81 (20,541)	2,95 ( 1,137)	92	32,49 (22,313)	0,73 ( 1,566)	2,22 [ -1,592; 6,038]	0,2522
Hedges' g SMD							0,15 [ -0,105; 0,408]	0,2475
(1) Eingeschränkte Aktivität	53	41,82 (26,967)	-8,17 ( 2,307)	27	41,36 (22,347)	-7,91 ( 3,586)	-0,26 [ -8,749; 8,237]	0,9522
Hedges' g SMD							-0,01 [ -0,478; 0,449]	0,9509
Int. p-Wert								0,4966
Baseline CA-125-Wert								
<=ULN	194	33,05 (23,302)	0,42 ( 1,077)	106	34,64 (22,150)	-1,35 ( 1,539)	1,78 [ -1,923; 5,473]	0,3455
Hedges' g SMD							0,12 [ -0,121; 0,353]	0,3385
>ULN	24	NC	NC	13	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC
Histologisches Grading								
High grade	218	32,77 (22,890)	0,59 ( 1,022)	119	34,50 (22,536)	-1,36 ( 1,459)	1,95 [ -1,554; 5,457]	0,2743
Hedges' g SMD							0,13 [ -0,097; 0,350]	0,2675
Int. p-Wert								ID
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP								
Tumorest	141	32,55 (22,767)	0,87 ( 1,287)	72	34,65 (22,232)	-2,62 ( 1,885)	3,49 [ -1,017; 7,988]	0,1285
Hedges' g SMD							0,22 [ -0,061; 0,508]	0,1236
Kein Tumorest	70	33,97 (23,694)	-0,25 ( 1,711)	40	34,03 (24,531)	0,06 ( 2,431)	-0,32 [ -6,216; 5,579]	0,9148
Hedges' g SMD							-0,02 [ -0,410; 0,367]	0,9135
Int. p-Wert								0,7677

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3ak 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 4 von 4

Table 2.5.4.11 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptomskala: Fatigue (mixed model for repeated measures) - average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert	Veränderung	n	Ausgangswert	Veränderung	MWD [95%-KI]	p-Wert
	[a]	MW (SD) [b]	MW (SE)	[a]	MW (SD) [b]	MW (SE)		
Zeitpunkt der Debulking-Operation								
Primär	129	33,20 (24,121)	-0,13 ( 1,285)	71	34,35 (22,209)	-1,08 ( 1,803)	0,95 [ -3,417; 5,318]	0,6682
Hedges' g SMD							0,06 [ -0,226; 0,354]	0,6653
Intervall	82	32,72 (21,348)	1,44 ( 1,750)	41	34,55 (24,517)	-3,66 ( 2,679)	5,11 [ -1,236; 11,447]	0,1135
Hedges' g SMD							0,31 [ -0,066; 0,688]	0,1054
Int. p-Wert								0,1226
Myriad tBRCA-Status								
tBRCAm	136	34,84 (23,419)	-0,32 ( 1,359)	67	32,84 (23,165)	-0,90 ( 2,034)	0,58 [ -4,247; 5,405]	0,8133
Hedges' g SMD							0,04 [ -0,257; 0,328]	0,8106
nicht tBRCAm	82	29,34 (21,689)	1,71 ( 1,501)	52	36,65 (21,734)	-2,07 ( 1,999)	3,78 [ -1,196; 8,754]	0,1352
Hedges' g SMD							0,27 [ -0,079; 0,619]	0,1294
Int. p-Wert								0,4241
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status								
sBRCAm	18	33,95 (22,698)	-3,20 ( 3,938)	6	33,33 (32,961)	-7,14 ( 7,080)	3,95 [ -12,932; 20,827]	0,6313
Hedges' g SMD							0,23 [ -0,700; 1,153]	0,6324
gBRCAm	57	38,69 (22,809)	3,29 ( 2,265)	28	30,16 (21,566)	0,99 ( 3,477)	2,31 [ -6,020; 10,633]	0,5831
Hedges' g SMD							0,13 [ -0,322; 0,583]	0,5726
Nicht BRCAm	35	28,25 (19,866)	1,58 ( 2,236)	22	32,07 (18,139)	0,54 ( 3,029)	1,04 [ -6,550; 8,623]	0,7847
Hedges' g SMD							0,08 [ -0,458; 0,609]	0,7826
Int. p-Wert								0,9312

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3al 25NOV2020:12:36 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 4

Table 2.5.4.12 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Finanzielle Schwierigkeiten (mixed model for repeated measures) - average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert	Veränderung	n	Ausgangswert	Veränderung	MWD [95%-KI]	p-Wert
	[a]	MW (SD) [b]	MW (SE)	[a]	MW (SD) [b]	MW (SE)		
1st line treatment outcome (IVRS)								
NED [PDS]	81	17,70 (28,425)	-3,35 ( 1,824)	43	24,81 (34,190)	-1,19 ( 2,624)	-2,16 [ -8,499; 4,176]	0,5009
Hedges' g SMD							-0,13 [ -0,499; 0,241]	0,4957
NED/CR [IDS]	60	17,78 (30,971)	-1,39 ( 2,365)	32	15,63 (29,310)	-10,72 ( 3,456)	9,33 [ 1,015; 17,649]	0,0283*
Hedges' g SMD							0,49 [ 0,058; 0,929]	0,0263*
NED/CR [Chemo]	36	19,44 (32,244)	1,01 ( 2,778)	20	18,33 (27,519)	-0,11 ( 3,823)	1,12 [ -8,382; 10,624]	0,8133
Hedges' g SMD							0,07 [ -0,481; 0,612]	0,8138
PR	41	NC	NC	22	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								0,0240*
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)								
tBRCAm	128	21,09 (29,540)	-3,03 ( 1,659)	59	24,29 (31,459)	-3,91 ( 2,565)	0,87 [ -5,157; 6,905]	0,7752
Hedges' g SMD							0,05 [ -0,263; 0,354]	0,7717
nicht tBRCAm	90	14,81 (30,440)	-0,87 ( 1,763)	58	13,22 (27,173)	0,03 ( 2,310)	-0,89 [ -6,639; 4,856]	0,7595
Hedges' g SMD							-0,05 [ -0,382; 0,278]	0,7577
Int. p-Wert								0,4721
1st line treatment outcome (eCRF)								
NED [PDS]	79	17,72 (28,662)	-2,55 ( 1,943)	42	23,81 (33,966)	-1,15 ( 2,740)	-1,40 [ -8,060; 5,262]	0,6781
Hedges' g SMD							-0,08 [ -0,454; 0,295]	0,6765
NED/CR [IDS]	59	18,64 (31,117)	0,24 ( 2,351)	27	13,58 (29,612)	-11,74 ( 3,713)	11,98 [ 3,249; 20,720]	0,0077*
Hedges' g SMD							0,64 [ 0,178; 1,110]	0,0068*
NED/CR [Chemo]	33	NC	NC	17	NC	NC	NC	NC
PR	44	NC	NC	30	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								0,0136*
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)								
tBRCAm	125	21,33 (29,754)	-2,81 ( 1,679)	60	23,89 (31,349)	-4,08 ( 2,543)	1,27 [ -4,744; 7,287]	0,6771

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3al 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 4

Table 2.5.4.12 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Finanzielle Schwierigkeiten (mixed model for repeated measures) - average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Hedges' g SMD	93	14,70 (30,081)	-1,19 ( 1,735)	57	13,45 (27,357)	0,16 ( 2,331)	0,07 [ -0,242; 0,374]	0,6726
nicht tBRCam							-1,36 [ -7,104; 4,391]	0,6413
Hedges' g SMD							-0,08 [ -0,409; 0,251]	0,6383
Int. p-Wert								0,3512
Alter [Jahre]								
<65 Jahre	160	23,13 (31,941)	-1,89 ( 1,489)	88	22,35 (32,251)	-4,43 ( 2,118)	2,54 [ -2,562; 7,636]	0,3280
Hedges' g SMD							0,13 [ -0,129; 0,392]	0,3215
>=65 Jahre	58	5,75 (18,875)	-2,20 ( 1,711)	29	8,05 (17,032)	5,02 ( 2,498)	-7,22 [ -13,274; -1,158]	0,0203*
Hedges' g SMD							-0,54 [ -0,996; -0,090]	0,0189*
Int. p-Wert								0,0430*
FIGO Stadium								
III	155	18,28 (29,716)	-1,47 ( 1,456)	81	19,34 (31,120)	-3,17 ( 2,100)	1,70 [ -3,338; 6,731]	0,5074
Hedges' g SMD							0,09 [ -0,177; 0,361]	0,5027
IV	63	19,05 (30,944)	-2,95 ( 2,393)	36	17,59 (27,005)	1,31 ( 3,541)	-4,26 [ -12,758; 4,242]	0,3217
Hedges' g SMD							-0,21 [ -0,624; 0,198]	0,3093
Int. p-Wert								0,6252
Region								
Europa	209	18,66 (30,268)	-2,19 ( 1,242)	111	18,62 (30,045)	-1,83 ( 1,804)	-0,36 [ -4,665; 3,953]	0,8709
Hedges' g SMD							-0,02 [ -0,250; 0,211]	0,8689
Japan	9	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC
ECOG-PS-Status								
(0) Normale	161	18,63 (30,010)	-2,38 ( 1,414)	89	17,60 (28,020)	-2,47 ( 1,964)	0,09 [ -4,674; 4,861]	0,9693
Aktivität								
Hedges' g SMD							0,01 [ -0,254; 0,264]	0,9691

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3al 25NOV2020:12:36 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 4

Table 2.5.4.12 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Finanzielle Schwierigkeiten (mixed model for repeated measures) - average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
(1)	54	18,52 (30,828)	-0,44 ( 2,303)	28	22,62 (35,199)	-4,97 ( 3,542)	4,53 [ -3,887; 12,942]	0,2875
Eingeschränkte								
Aktivität								
Hedges' g SMD							0,26 [ -0,203; 0,714]	0,2745
Int. p-Wert								0,6449
Baseline CA-125-Wert								
<=ULN	193	19,00 (30,172)	-2,52 ( 1,290)	104	18,91 (30,375)	-2,76 ( 1,848)	0,24 [ -4,197; 4,675]	0,9156
Hedges' g SMD							0,01 [ -0,225; 0,251]	0,9145
>ULN	25	NC	NC	13	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC
Histologisches Grading								
High grade	218	18,50 (30,006)	-2,08 ( 1,206)	117	18,80 (29,809)	-2,47 ( 1,730)	0,40 [ -3,752; 4,544]	0,8510
Hedges' g SMD							0,02 [ -0,203; 0,246]	0,8490
Int. p-Wert								ID
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP								
Tumorst	141	17,73 (29,427)	-1,40 ( 1,497)	70	20,48 (32,745)	-5,09 ( 2,210)	3,69 [ -1,571; 8,955]	0,1682
Hedges' g SMD							0,20 [ -0,083; 0,491]	0,1634
Kein Tumorst	70	20,48 (30,715)	-3,62 ( 2,109)	39	15,38 (25,185)	1,49 ( 3,040)	-5,11 [ -12,454; 2,240]	0,1709
Hedges' g SMD							-0,28 [ -0,673; 0,114]	0,1635
Int. p-Wert								0,2071
Zeitpunkt der Debulking-Operation								
Primär	130	18,72 (29,931)	-4,06 ( 1,495)	70	21,90 (31,539)	0,22 ( 2,104)	-4,28 [ -9,372; 0,815]	0,0991
Hedges' g SMD							-0,25 [ -0,539; 0,044]	0,0965
Intervall	81	18,52 (29,814)	0,56 ( 2,049)	39	12,82 (27,161)	-9,23 ( 3,205)	9,79 [ 2,264; 17,316]	0,0112*
Hedges' g SMD							0,51 [ 0,125; 0,901]	0,0095*

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3al 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 4 von 4

Table 2.5.4.12 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Finanzielle Schwierigkeiten (mixed model for repeated measures) - average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a]	Veränderung MW (SD) [b]	n	Ausgangswert [a]	Veränderung MW (SD) [b]	MWD [95%-KI]	p-Wert
Int. p-Wert								0,0013*
Myriad tBRCA-Status								
tBRCAm	134	21,14 (29,629)	-2,84 ( 1,641)	68	21,57 (29,233)	-3,47 ( 2,416)	0,63 [ -5,134; 6,384]	0,8307
Hedges' g SMD							0,03 [ -0,260; 0,324]	0,8285
nicht tBRCAm	84	14,29 (30,298)	-1,15 ( 1,707)	49	14,97 (30,476)	-0,88 ( 2,349)	-0,28 [ -6,032; 5,481]	0,9247
Hedges' g SMD							-0,02 [ -0,369; 0,335]	0,9239
Int. p-Wert								0,6095
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status								
sBRCAm	18	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
gBRCAm	55	24,85 (33,468)	-2,05 ( 2,478)	28	23,81 (29,893)	-10,83 ( 3,751)	8,78 [ -0,173; 17,738]	0,0545
Hedges' g SMD							0,46 [ 0,000; 0,922]	0,0499*
Nicht BRCAm	37	NC	NC	21	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3al 25NOV2020:12:36 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 4

Table 2.5.4.13 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptomskala: Übelkeit und Erbrechen (mixed model for repeated measures) - average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a]	Veränderung MW (SD) [b]	n	Ausgangswert [a]	Veränderung MW (SD) [b]	MWD [95%-KI]	p-Wert
1st line treatment outcome (IVRS)								
NED [PDS]	81	4,53 (10,210)	7,18 ( 1,159)	43	3,10 ( 6,562)	1,20 ( 1,667)	5,97 [ 1,947; 9,995]	0,0040*
Hedges' g SMD							0,56 [ 0,183; 0,936]	0,0036*
NED/CR [IDS]	61	6,01 (16,951)	6,64 ( 1,610)	34	0,98 ( 3,981)	0,02 ( 2,285)	6,62 [ 1,029; 12,208]	0,0209*
Hedges' g SMD							0,51 [ 0,085; 0,937]	0,0187*
NED/CR [Chemo]	36	3,24 ( 8,746)	3,44 ( 1,030)	20	4,17 (13,107)	-0,55 ( 1,575)	3,99 [ 0,189; 7,797]	0,0401*
Hedges' g SMD							0,61 [ 0,047; 1,165]	0,0336*
PR	41	NC	NC	23	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								0,6571
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)								
tBRCAm	130	5,00 (13,553)	6,01 ( 1,026)	59	4,24 (10,538)	0,81 ( 1,592)	5,20 [ 1,464; 8,940]	0,0066*
Hedges' g SMD							0,44 [ 0,126; 0,748]	0,0059*
nicht tBRCAm	89	3,56 ( 8,873)	6,47 ( 0,910)	61	2,46 ( 7,351)	0,50 ( 1,172)	5,97 [ 3,033; 8,907]	<0,0001*
Hedges' g SMD							0,67 [ 0,339; 1,008]	<0,0001*
Int. p-Wert								0,9133
1st line treatment outcome (eCRF)								
NED [PDS]	79	4,43 (10,235)	7,06 ( 1,184)	42	3,17 ( 6,624)	1,20 ( 1,686)	5,86 [ 1,775; 9,944]	0,0053*
Hedges' g SMD							0,55 [ 0,165; 0,927]	0,0049*
NED/CR [IDS]	60	3,06 ( 9,939)	7,01 ( 1,098)	29	1,15 ( 4,298)	1,27 ( 1,700)	5,74 [ 1,696; 9,780]	0,0060*
Hedges' g SMD							0,65 [ 0,198; 1,106]	0,0049*
NED/CR [Chemo]	33	3,54 ( 9,088)	3,29 ( 1,083)	17	5,88 (14,363)	-2,66 ( 1,889)	5,95 [ 1,536; 10,363]	0,0095*
Hedges' g SMD							0,86 [ 0,252; 1,474]	0,0056*
PR	44	NC	NC	31	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								0,9174

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3am 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 4

Table 2.5.4.13 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptomskala: Übelkeit und Erbrechen (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRP)								
tBRCAm	127	5,12 (13,691)	6,00 ( 1,042)	60	4,17 (10,462)	0,69 ( 1,585)	5,31 [ 1,562; 9,053]	0,0057*
Hedges' g SMD							0,44 [ 0,133; 0,754]	0,0051*
nicht tBRCAm	92	3,44 ( 8,749)	6,50 ( 0,892)	60	2,50 ( 7,406)	0,61 ( 1,178)	5,89 [ 2,963; 8,812]	0,0001*
Hedges' g SMD							0,67 [ 0,333; 1,001]	<0,0001*
Int. p-Wert								0,9597
Alter [Jahre]								
<65 Jahre	161	4,45 (12,466)	6,76 ( 0,880)	90	3,52 ( 9,512)	0,56 ( 1,233)	6,20 [ 3,213; 9,184]	<0,0001*
Hedges' g SMD							0,54 [ 0,282; 0,806]	<0,0001*
>=65 Jahre	58	4,31 (10,145)	4,87 ( 1,111)	30	2,78 ( 7,686)	2,12 ( 1,718)	2,75 [ -1,344; 6,845]	0,1847
Hedges' g SMD							0,31 [ -0,133; 0,753]	0,1704
Int. p-Wert								0,4620
FIGO Stadium								
III	156	4,17 (10,129)	6,75 ( 0,829)	83	3,41 ( 8,926)	0,48 ( 1,187)	6,27 [ 3,418; 9,128]	<0,0001*
Hedges' g SMD							0,59 [ 0,323; 0,866]	<0,0001*
IV	63	5,03 (15,449)	4,82 ( 1,309)	37	3,15 ( 9,492)	1,24 ( 1,940)	3,58 [ -1,076; 8,238]	0,1302
Hedges' g SMD							0,33 [ -0,083; 0,734]	0,1188
Int. p-Wert								0,2738
Region								
Europa	210	4,60 (12,090)	6,33 ( 0,736)	114	3,36 ( 9,190)	0,62 ( 1,063)	5,71 [ 3,161; 8,252]	<0,0001*
Hedges' g SMD							0,52 [ 0,290; 0,754]	<0,0001*
Japan	9	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrmsubpr\_v3am 25NOV2020:12:36 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 4

Table 2.5.4.13 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptomskala: Übelkeit und Erbrechen (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
ECOG-PS-Status								
(0) Normale Aktivität	162	2,67 ( 8,079)	7,40 ( 0,761)	92	3,08 ( 9,222)	2,03 ( 1,058)	5,37 [ 2,802; 7,942]	<0,0001*
Hedges' g SMD							0,54 [ 0,283; 0,804]	<0,0001*
(1) Eingeschränkte Aktivität	53	10,06 (18,588)	2,80 ( 1,739)	28	4,17 ( 8,636)	-3,97 ( 2,625)	6,77 [ 0,496; 13,047]	0,0348*
Hedges' g SMD							0,51 [ 0,047; 0,977]	0,0308*
Int. p-Wert								0,5611
Baseline CA-125-Wert								
<=ULN	194	4,47 (12,355)	5,95 ( 0,727)	107	3,74 ( 9,524)	0,90 ( 1,038)	5,06 [ 2,562; 7,552]	<0,0001*
Hedges' g SMD							0,49 [ 0,248; 0,727]	<0,0001*
>ULN	25	NC	NC	13	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC
Histologisches Grading								
High grade	219	4,41 (11,873)	6,22 ( 0,709)	120	3,33 ( 9,065)	0,79 ( 1,013)	5,43 [ 2,995; 7,863]	<0,0001*
Hedges' g SMD							0,51 [ 0,280; 0,732]	<0,0001*
Int. p-Wert								ID
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP								
Tumorst	142	3,99 (10,108)	6,98 ( 0,822)	72	2,31 ( 5,804)	1,02 ( 1,210)	5,96 [ 3,071; 8,850]	<0,0001*
Hedges' g SMD							0,60 [ 0,308; 0,886]	<0,0001*
Kein Tumorst	70	4,76 (14,783)	4,72 ( 1,414)	40	4,17 (12,375)	0,60 ( 1,960)	4,12 [ -0,672; 8,908]	0,0913
Hedges' g SMD							0,34 [ -0,051; 0,731]	0,0887
Int. p-Wert								0,5296

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrmsubpr\_v3am 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 4 von 4

Table 2.5.4.13 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptomskala: Übelkeit und Erbrechen (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
<b>Zeitpunkt der Debulking-Operation</b>								
Primär	129	3,88 ( 9,435)	6,26 ( 0,850)	71	2,82 ( 7,961)	1,35 ( 1,206)	4,91 [ 1,995; 7,824]	0,0011*
Hedges' g SMD							0,50 [ 0,203; 0,791]	0,0009*
Intervall	83	4,82 (14,846)	6,45 ( 1,360)	41	3,25 (10,014)	0,23 ( 2,052)	6,22 [ 1,340; 11,097]	0,0129*
Hedges' g SMD							0,49 [ 0,110; 0,868]	0,0115*
Int. p-Wert								0,4423
<b>Myriad tBRCA-Status</b>								
tBRCAm	136	4,90 (13,321)	6,32 ( 0,994)	68	3,68 ( 9,911)	0,86 ( 1,476)	5,46 [ 1,948; 8,978]	0,0025*
Hedges' g SMD							0,46 [ 0,167; 0,756]	0,0021*
nicht tBRCAm	83	3,61 ( 9,035)	6,06 ( 0,937)	52	2,88 ( 7,894)	0,42 ( 1,260)	5,64 [ 2,532; 8,749]	0,0005*
Hedges' g SMD							0,64 [ 0,286; 0,996]	0,0004*
Int. p-Wert								0,9362
<b>sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status</b>								
sBRCAm	18	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
gBRCAm	57	7,02 (17,522)	6,37 ( 1,693)	28	4,76 (10,978)	-1,08 ( 2,536)	7,45 [ 1,371; 13,522]	0,0169*
Hedges' g SMD							0,57 [ 0,107; 1,029]	0,0157*
Nicht BRCAm	36	1,85 ( 5,312)	7,35 ( 1,530)	22	4,55 (10,518)	1,92 ( 2,102)	5,42 [ 0,178; 10,671]	0,0430*
Hedges' g SMD							0,57 [ 0,026; 1,108]	0,0400*
Int. p-Wert								0,4422

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3an 25NOV2020:12:36 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 4

Table 2.5.4.14 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptomskala: Schmerzen (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
<b>1st line treatment outcome (IVRS)</b>								
NED [PDS]	82	23,37 (22,810)	0,28 ( 1,707)	43	30,62 (26,460)	-0,11 ( 2,470)	0,39 [ -5,577; 6,354]	0,8976
Hedges' g SMD							0,02 [ -0,344; 0,394]	0,8962
NED/CR [IDS]	61	19,95 (21,042)	8,57 ( 2,203)	34	16,67 (19,678)	6,27 ( 3,136)	2,30 [ -5,322; 9,923]	0,5500
Hedges' g SMD							0,13 [ -0,290; 0,550]	0,5450
NED/CR [Chemo]	37	23,42 (26,194)	3,69 ( 3,437)	20	23,33 (19,041)	7,94 ( 5,120)	-4,25 [ -16,667; 8,167]	0,4944
Hedges' g SMD							-0,19 [ -0,739; 0,351]	0,4857
PR	41	25,20 (24,473)	0,61 ( 2,569)	23	20,29 (20,693)	9,78 ( 3,600)	-9,17 [ -18,048; -0,302]	0,0429*
Hedges' g SMD							-0,54 [ -1,061; -0,022]	0,0412*
Int. p-Wert								0,5973
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)</b>								
tBRCAm	131	25,32 (24,227)	3,69 ( 1,651)	59	23,45 (25,166)	4,65 ( 2,576)	-0,96 [ -7,003; 5,080]	0,7538
Hedges' g SMD							-0,05 [ -0,357; 0,257]	0,7501
nicht tBRCAm	90	19,07 (21,135)	3,53 ( 1,617)	61	23,50 (20,722)	4,36 ( 2,087)	-0,83 [ -6,063; 4,401]	0,7539
Hedges' g SMD							-0,05 [ -0,378; 0,273]	0,7513
Int. p-Wert								0,7251
<b>1st line treatment outcome (eCRF)</b>								
NED [PDS]	80	23,54 (23,375)	0,96 ( 1,759)	42	28,17 (24,827)	1,20 ( 2,504)	-0,24 [ -6,312; 5,832]	0,9378
Hedges' g SMD							-0,01 [ -0,388; 0,358]	0,9373
NED/CR [IDS]	60	17,50 (19,750)	8,75 ( 2,251)	29	17,82 (20,379)	6,35 ( 3,503)	2,41 [ -5,894; 10,704]	0,5658
Hedges' g SMD							0,13 [ -0,311; 0,577]	0,5565
NED/CR [Chemo]	34	23,04 (25,955)	2,42 ( 3,763)	17	23,53 (17,735)	7,70 ( 5,946)	-5,29 [ -19,516; 8,941]	0,4570
Hedges' g SMD							-0,23 [ -0,812; 0,356]	0,4438
PR	44	27,27 (24,136)	2,42 ( 2,774)	31	22,04 (24,865)	8,34 ( 3,503)	-5,92 [ -14,904; 3,059]	0,1925
Hedges' g SMD							-0,31 [ -0,773; 0,152]	0,1878
Int. p-Wert								0,7951

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3an 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 4

Table 2.5.4.14 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptomskala: Schmerzen (mixed model for repeated measures) - average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt		p-Wert
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]		
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	128	25,91 (24,194)	3,55 ( 1,684)	60	23,33 (24,967)	4,72 ( 2,576)	-1,16 [ -7,245; 4,916]	0,7060	
Hedges' g SMD							-0,06 [ -0,367; 0,247]	0,7017	
nicht tBRCAm	93	18,46 (21,062)	3,77 ( 1,567)	60	23,61 (20,878)	4,19 ( 2,078)	-0,42 [ -5,581; 4,743]	0,8727	
Hedges' g SMD							-0,03 [ -0,351; 0,298]	0,8709	
Int. p-Wert								0,8341	
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	162	23,87 (23,561)	4,04 ( 1,416)	90	24,63 (23,468)	4,24 ( 1,999)	-0,20 [ -5,029; 4,624]	0,9341	
Hedges' g SMD							-0,01 [ -0,269; 0,247]	0,9333	
>=65 Jahre	59	19,77 (21,988)	2,71 ( 1,977)	30	20,00 (21,173)	6,28 ( 2,967)	-3,56 [ -10,654; 3,527]	0,3203	
Hedges' g SMD							-0,23 [ -0,668; 0,214]	0,3123	
Int. p-Wert								0,7317	
FIGO Stadium									
III	158	24,05 (23,306)	3,11 ( 1,348)	83	23,49 (23,431)	3,55 ( 1,940)	-0,44 [ -5,095; 4,217]	0,8527	
Hedges' g SMD							-0,03 [ -0,291; 0,240]	0,8510	
IV	63	19,58 (22,707)	5,03 ( 2,329)	37	23,42 (22,034)	9,02 ( 3,365)	-3,99 [ -12,127; 4,151]	0,3329	
Hedges' g SMD							-0,21 [ -0,613; 0,201]	0,3219	
Int. p-Wert								0,8785	
Region									
Europa	212	22,88 (23,333)	3,76 ( 1,195)	114	23,83 (23,252)	5,47 ( 1,732)	-1,72 [ -5,857; 2,424]	0,4153	
Hedges' g SMD							-0,10 [ -0,324; 0,131]	0,4074	
Japan	9	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC	
Int. p-Wert								NC	

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3an 25NOV2020:12:36 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 4

Table 2.5.4.14 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptomskala: Schmerzen (mixed model for repeated measures) - average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt		p-Wert
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]		
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	163	20,86 (22,016)	4,97 ( 1,296)	92	20,47 (22,114)	5,14 ( 1,789)	-0,16 [ -4,517; 4,190]	0,9411	
Hedges' g SMD							-0,01 [ -0,265; 0,246]	0,9406	
Eingeschränkte Aktivität	54	27,47 (25,730)	-1,27 ( 2,727)	28	33,33 (23,130)	3,72 ( 4,212)	-4,98 [ -14,978; 5,011]	0,3242	
Hedges' g SMD							-0,24 [ -0,695; 0,221]	0,3103	
Int. p-Wert								0,4342	
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	196	22,45 (23,340)	3,04 ( 1,206)	107	23,36 (22,297)	5,41 ( 1,724)	-2,37 [ -6,512; 1,768]	0,2604	
Hedges' g SMD							-0,14 [ -0,373; 0,098]	0,2535	
>ULN	25	NC	NC	13	NC	NC	NC	NC	
Int. p-Wert								NC	
Histologisches Grading									
High grade	221	22,78 (23,173)	3,60 ( 1,166)	120	23,47 (22,917)	4,70 ( 1,669)	-1,10 [ -5,103; 2,908]	0,5901	
Hedges' g SMD							-0,06 [ -0,284; 0,160]	0,5847	
Int. p-Wert								ID	
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorest	143	21,33 (22,150)	3,89 ( 1,356)	72	24,07 (23,385)	3,47 ( 2,000)	0,41 [ -4,355; 5,181]	0,8646	
Hedges' g SMD							0,02 [ -0,258; 0,308]	0,8628	
Kein Tumorest	71	26,76 (25,585)	2,79 ( 2,406)	40	21,67 (23,020)	6,85 ( 3,466)	-4,05 [ -12,479; 4,370]	0,3418	
Hedges' g SMD							-0,19 [ -0,581; 0,195]	0,3302	
Int. p-Wert								0,5893	

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3an 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 4 von 4

Table 2.5.4.14 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptomskala: Schmerzen (mixed model for repeated measures) - average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n [a]	Ausgangswert MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n [a]	Ausgangswert MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Zeitpunkt der Debulking-Operation								
Primär	131	24,30 (24,131)	1,33 ( 1,499)	71	27,46 (24,250)	2,05 ( 2,113)	-0,72 [ -5,834; 4,390]	0,7808
Hedges' g SMD							-0,04 [ -0,330; 0,247]	0,7789
Intervall	83	21,29 (22,287)	7,28 ( 1,916)	41	15,85 (19,347)	6,96 ( 2,929)	0,32 [ -6,624; 7,270]	0,9268
Hedges' g SMD							0,02 [ -0,356; 0,392]	0,9251
Int. p-Wert								0,8805
Myriad tBRCA-Status								
tBRCAm	137	24,70 (24,178)	3,68 ( 1,584)	68	23,28 (24,458)	3,16 ( 2,363)	0,53 [ -5,085; 6,140]	0,8531
Hedges' g SMD							0,03 [ -0,263; 0,319]	0,8510
nicht tBRCAm	84	19,64 (21,202)	3,76 ( 1,716)	52	23,72 (20,964)	6,00 ( 2,311)	-2,24 [ -7,951; 3,464]	0,4381
Hedges' g SMD							-0,14 [ -0,485; 0,208]	0,4325
Int. p-Wert								0,2513
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status								
sBRCAm	18	24,07 (22,304)	-2,55 ( 3,514)	6	11,11 (17,213)	1,80 ( 6,664)	-4,35 [ -20,181; 11,482]	0,5749
Hedges' g SMD							-0,28 [ -1,203; 0,652]	0,5606
gBRCAm	57	24,56 (23,168)	9,32 ( 2,326)	28	25,60 (26,637)	-0,29 ( 3,522)	9,60 [ 1,206; 17,999]	0,0255*
Hedges' g SMD							0,53 [ 0,071; 0,991]	0,0235*
Nicht BRCAm	37	21,17 (21,748)	3,17 ( 2,130)	22	18,18 (20,515)	7,24 ( 3,054)	-4,08 [ -11,543; 3,393]	0,2791
Hedges' g SMD							-0,30 [ -0,829; 0,232]	0,2704
Int. p-Wert								0,0130*

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3ao 25NOV2020:12:36 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 4

Table 2.5.4.15 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Schlaflosigkeit (mixed model for repeated measures) - average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n [a]	Ausgangswert MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n [a]	Ausgangswert MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
1st line treatment outcome (IVRS)								
NED [PDS]	80	29,17 (32,424)	4,94 ( 2,451)	43	23,26 (26,761)	6,56 ( 3,497)	-1,61 [ -10,089; 6,867]	0,7073
Hedges' g SMD							-0,07 [ -0,443; 0,299]	0,7041
NED/CR [IDS]	60	27,78 (28,235)	4,26 ( 2,715)	34	16,67 (20,515)	4,94 ( 3,889)	-0,67 [ -10,163; 8,816]	0,8880
Hedges' g SMD							-0,03 [ -0,452; 0,390]	0,8856
NED/CR [Chemo]	36	30,56 (32,244)	6,85 ( 3,765)	20	26,67 (29,814)	10,35 ( 5,677)	-3,50 [ -17,213; 10,208]	0,6099
Hedges' g SMD							-0,15 [ -0,694; 0,401]	0,6004
PR	41	25,20 (27,669)	3,49 ( 3,063)	23	26,09 (24,529)	7,03 ( 4,455)	-3,54 [ -14,395; 7,311]	0,5155
Hedges' g SMD							-0,17 [ -0,684; 0,339]	0,5081
Int. p-Wert								0,9411
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)								
tBRCAm	128	31,25 (31,233)	3,90 ( 1,868)	59	22,03 (24,456)	6,61 ( 2,911)	-2,71 [ -9,565; 4,144]	0,4362
Hedges' g SMD							-0,13 [ -0,434; 0,183]	0,4260
nicht tBRCAm	89	23,97 (28,422)	6,24 ( 2,247)	61	22,95 (26,205)	5,76 ( 2,899)	0,48 [ -6,773; 7,743]	0,8951
Hedges' g SMD							0,02 [ -0,304; 0,348]	0,8941
Int. p-Wert								0,9013
1st line treatment outcome (eCRF)								
NED [PDS]	78	32,05 (34,584)	4,52 ( 2,524)	42	23,02 (27,038)	7,48 ( 3,544)	-2,95 [ -11,613; 5,712]	0,5010
Hedges' g SMD							-0,13 [ -0,506; 0,245]	0,4969
NED/CR [IDS]	59	26,55 (27,529)	3,61 ( 2,707)	29	16,09 (21,121)	6,17 ( 4,231)	-2,56 [ -12,593; 7,471]	0,6128
Hedges' g SMD							-0,12 [ -0,563; 0,327]	0,6023
NED/CR [Chemo]	33	27,27 (30,567)	7,02 ( 4,030)	17	23,53 (30,652)	9,52 ( 6,678)	-2,50 [ -18,219; 13,216]	0,7497
Hedges' g SMD							-0,10 [ -0,685; 0,486]	0,7386
PR	44	25,76 (25,783)	4,85 ( 2,897)	31	26,88 (23,443)	2,77 ( 3,818)	2,08 [ -7,500; 11,652]	0,6662
Hedges' g SMD							0,10 [ -0,358; 0,562]	0,6628
Int. p-Wert								0,7512

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3ao 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 4

Table 2.5.4.15 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Schlaflosigkeit (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)								
tBRCAm	125	32,00 (31,224)	3,72 ( 1,897)	60	21,67 (24,414)	6,42 ( 2,901)	-2,70 [ -9,577; 4,176]	0,4393
Hedges' g SMD							-0,12 [ -0,432; 0,184]	0,4289
nicht tBRCAm	92	23,19 (28,275)	6,45 ( 2,191)	60	23,33 (26,254)	5,67 ( 2,897)	0,78 [ -6,402; 7,966]	0,8299
Hedges' g SMD							0,04 [ -0,289; 0,361]	0,8281
Int. p-Wert								0,9120
Alter [Jahre]								
<65 Jahre	159	29,77 (30,141)	5,75 ( 1,685)	90	23,70 (25,106)	6,85 ( 2,387)	-1,10 [ -6,872; 4,664]	0,7064
Hedges' g SMD							-0,05 [ -0,309; 0,208]	0,7014
>=65 Jahre	58	24,14 (30,457)	2,84 ( 2,479)	30	18,89 (25,795)	1,54 ( 3,671)	1,29 [ -7,562; 10,149]	0,7717
Hedges' g SMD							0,07 [ -0,374; 0,507]	0,7677
Int. p-Wert								0,4887
FIGO Stadium								
III	155	29,03 (30,320)	4,83 ( 1,741)	83	23,29 (27,906)	3,98 ( 2,494)	0,85 [ -5,155; 6,861]	0,7799
Hedges' g SMD							0,04 [ -0,228; 0,305]	0,7767
IV	62	26,34 (30,261)	4,59 ( 2,463)	37	20,72 (18,175)	9,19 ( 3,596)	-4,61 [-13,284; 4,072]	0,2944
Hedges' g SMD							-0,22 [ -0,633; 0,184]	0,2811
Int. p-Wert								0,1953
Region								
Europa	208	28,85 (30,581)	5,10 ( 1,458)	114	22,81 (25,596)	5,84 ( 2,114)	-0,74 [ -5,804; 4,324]	0,7739
Hedges' g SMD							-0,03 [ -0,263; 0,194]	0,7691
Japan	9	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3ao 25NOV2020:12:36 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 4

Table 2.5.4.15 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Schlaflosigkeit (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
ECOG-PS-Status								
(0) Normale Aktivität	160	24,79 (26,763)	6,04 ( 1,591)	92	19,93 (24,239)	7,82 ( 2,183)	-1,77 [ -7,105; 3,559]	0,5129
Hedges' g SMD							-0,09 [ -0,343; 0,170]	0,5084
Eingeschränkte Aktivität (1)	53	40,88 (36,772)	0,40 ( 3,271)	28	30,95 (27,108)	-1,39 ( 5,097)	1,78 [-10,329; 13,895]	0,7701
Hedges' g SMD							0,07 [ -0,387; 0,529]	0,7619
Int. p-Wert								0,7896
Baseline CA-125-Wert								
<=ULN	193	28,50 (30,613)	4,88 ( 1,463)	107	23,36 (25,988)	5,80 ( 2,095)	-0,92 [ -5,962; 4,114]	0,7183
Hedges' g SMD							-0,04 [ -0,281; 0,192]	0,7133
>ULN	24	NC	NC	13	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC
Histologisches Grading								
High grade	217	28,26 (30,258)	4,81 ( 1,421)	120	22,50 (25,258)	5,74 ( 2,031)	-0,93 [ -5,818; 3,957]	0,7083
Hedges' g SMD							-0,04 [ -0,266; 0,180]	0,7031
Int. p-Wert								ID
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP								
Tumorst	140	29,29 (31,602)	3,96 ( 1,808)	72	20,37 (24,740)	6,58 ( 2,644)	-2,62 [ -8,960; 3,719]	0,4159
Hedges' g SMD							-0,12 [ -0,405; 0,164]	0,4082
Kein Tumorst	70	25,71 (27,318)	6,34 ( 2,518)	40	25,00 (26,954)	6,43 ( 3,646)	-0,09 [ -8,886; 8,704]	0,9837
Hedges' g SMD							0,00 [ -0,393; 0,384]	0,9833
Int. p-Wert								0,3963

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3ao 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 4 von 4

Table 2.5.4.15 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Einzelsymptomskala: Schlaflosigkeit (mixed model for repeated measures) - average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Zeitpunkt der Debulking-Operation								
Primär	128	29,69 (32,733)	4,13 ( 1,876)	71	23,47 (24,813)	8,22 ( 2,625)	-4,09 [-10,472; 2,292]	0,2077
Hedges' g SMD							-0,19 [-0,480; 0,102]	0,2022
Intervall	82	25,61 (25,819)	6,01 ( 2,310)	41	19,51 (26,849)	2,99 ( 3,556)	3,02 [-5,394; 11,437]	0,4783
Hedges' g SMD							0,14 [-0,236; 0,515]	0,4667
Int. p-Wert								0,1306
Myriad tBRCA-Status								
tBRCAm	134	30,35 (30,715)	4,20 ( 1,807)	68	21,08 (23,679)	5,71 ( 2,696)	-1,52 [-7,944; 4,910]	0,6421
Hedges' g SMD							-0,07 [-0,363; 0,221]	0,6348
nicht tBRCAm	83	24,90 (29,376)	6,16 ( 2,347)	52	24,36 (27,309)	5,92 ( 3,148)	0,23 [-7,547; 8,013]	0,9527
Hedges' g SMD							0,01 [-0,336; 0,357]	0,9522
Int. p-Wert								0,8349
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status								
sBRCAm	18	25,93 (33,442)	5,28 ( 4,239)	6	11,11 (17,213)	18,59 ( 7,583)	-13,31 [-31,785; 5,163]	0,1467
Hedges' g SMD							-0,71 [-1,659; 0,240]	0,1432
gBRCAm	55	30,91 (29,989)	10,67 ( 2,874)	28	22,62 (20,394)	4,56 ( 4,363)	6,10 [-4,329; 16,534]	0,2476
Hedges' g SMD							0,28 [-0,181; 0,733]	0,2369
Nicht BRCAm	36	25,00 (26,874)	0,60 ( 3,336)	22	21,21 (24,224)	3,99 ( 4,500)	-3,39 [-14,665; 7,889]	0,5483
Hedges' g SMD							-0,16 [-0,695; 0,368]	0,5462
Int. p-Wert								0,0431*

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p&lt;0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrmsubpr\_v3ao 25NOV2020:12:36 kvbv306

**Anhang 4-G19: Subgruppenanalysen: EORTC QLQ-OV28****Anhang 4-G19.1: Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung**

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 2.3.3.1 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Abdominal/gastrointestinal Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	59 (64,1)	11,4 [ 5,8;18,0]	48	37 (77,1)	5,8 [ 5,6;11,1]	0,62	[0,41; 0,94]	0,0254*
NED/CR [IDS]	74	47 (63,5)	8,3 [ 5,6;20,0]	38	21 (55,3)	13,8 [ 5,6; NE]	1,28	[0,78; 2,19]	0,3372
NED/CR [Chemo]	40	27 (67,5)	11,3 [ 5,6;19,2]	20	13 (65,0)	8,5 [ 5,6; NE]	1,13	[0,59; 2,25]	0,7253
PR	49	36 (73,5)	8,5 [ 5,6;12,2]	26	18 (69,2)	7,9 [ 2,9;16,6]	0,89	[0,51; 1,60]	0,6861
Interaktion p-Wert									0,1444
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	104 (69,3)	8,5 [ 5,7;13,6]	65	47 (72,3)	8,3 [ 5,6;11,5]	0,96	[0,68; 1,36]	0,8116
nicht tBRCAm	105	65 (61,9)	11,9 [ 8,3;19,8]	67	42 (62,7)	8,5 [ 5,6;16,4]	0,82	[0,56; 1,22]	0,3288
Interaktion p-Wert									0,5637
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	56 (62,9)	12,7 [ 5,8;18,0]	47	35 (74,5)	7,0 [ 5,6;11,1]	0,65	[0,43; 1,01]	0,0546
NED/CR [IDS]	74	49 (66,2)	8,3 [ 5,6;17,3]	32	16 (50,0)	13,9 [ 5,6; NE]	1,61	[0,94; 2,93]	0,0847
NED/CR [Chemo]	39	25 (64,1)	11,2 [ 5,6;19,2]	18	10 (55,6)	10,3 [ 5,6; NE]	1,30	[0,64; 2,83]	0,4797
PR	50	37 (74,0)	9,8 [ 5,7;16,6]	34	27 (79,4)	7,9 [ 2,9;11,3]	0,72	[0,44; 1,20]	0,2082
Interaktion p-Wert									0,0406*
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	103 (70,1)	8,4 [ 5,7;12,7]	67	47 (70,1)	8,3 [ 5,7;11,5]	1,01	[0,72; 1,43]	0,9721
nicht tBRCAm	108	66 (61,1)	12,2 [ 8,5;19,9]	65	42 (64,6)	8,3 [ 5,6;14,0]	0,78	[0,53; 1,16]	0,2125
Interaktion p-Wert									0,3352
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	130 (70,3)	8,5 [ 5,7;12,2]	98	67 (68,4)	8,3 [ 5,7;11,4]	1,01	[0,75; 1,36]	0,9708
>=65 Jahre	70	39 (55,7)	16,6 [ 8,5; NE]	34	22 (64,7)	8,5 [ 3,5;18,7]	0,68	[0,41; 1,16]	0,1523
Interaktion p-Wert									0,2016

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3baa 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 2.3.3.1 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Abdominal/gastrointestinal Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	118 (64,8)	11,1 [ 8,3;15,2]	90	61 (67,8)	8,5 [ 5,6;11,3]	0,89	[0,66; 1,22]	0,4623
IV	73	51 (69,9)	8,5 [ 5,6;13,6]	42	28 (66,7)	8,3 [ 5,6;15,4]	0,94	[0,60; 1,51]	0,7992
Interaktion p-Wert									
									0,8415
Region									
Europa	245	162 (66,1)	11,1 [ 8,3;14,0]	126	86 (68,3)	8,3 [ 5,7;11,1]	0,87	[0,67; 1,13]	0,2857
Japan	10	7 (70,0)	8,3 [ 3,1; NE]	6	3 (50,0)	24,0 [ 5,5; NE]	2,01	[0,56; 9,32]	0,2947
Interaktion p-Wert									
									0,2136
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	131 (68,9)	8,6 [ 6,0;12,2]	100	69 (69,0)	8,3 [ 5,6;11,1]	0,94	[0,71; 1,26]	0,6801
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	35 (57,4)	14,2 [ 8,3; NE]	31	20 (64,5)	11,3 [ 5,6;21,2]	0,79	[0,46; 1,39]	0,4037
Interaktion p-Wert									
									0,5823
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	151 (66,2)	11,1 [ 8,3;14,0]	118	80 (67,8)	8,3 [ 5,7;11,5]	0,90	[0,69; 1,18]	0,4305
>ULN	27	18 (66,7)	11,2 [ 5,6;20,0]	14	9 (64,3)	11,1 [ 2,9; NE]	0,97	[0,45; 2,27]	0,9461
Interaktion p-Wert									
									0,8488
Histologisches Grading									
High grade	255	169 (66,3)	11,1 [ 8,3;14,0]	132	89 (67,4)	8,3 [ 5,7;11,3]	0,90	[0,70; 1,17]	0,4429
Interaktion p-Wert									
									NC
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	107 (64,5)	11,1 [ 6,2;15,9]	80	52 (65,0)	8,5 [ 5,6;13,9]	0,93	[0,67; 1,30]	0,6490
Kein Tumorrest	79	57 (72,2)	11,1 [ 5,7;15,2]	44	31 (70,5)	8,3 [ 5,6;14,0]	0,94	[0,61; 1,48]	0,7985

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3baa 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 2.3.3.1 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Abdominal/gastrointestinal Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Interaktion p-Wert									
									0,9425
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	99 (67,8)	11,1 [ 6,0;14,2]	79	57 (72,2)	8,3 [ 5,6;11,1]	0,79	[0,57; 1,10]	0,1636
Intervall	99	65 (65,7)	9,7 [ 5,7;19,4]	45	26 (57,8)	11,1 [ 5,6; NE]	1,23	[0,79; 1,98]	0,3598
Interaktion p-Wert									
									0,1164
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	105 (66,5)	11,0 [ 6,0;14,4]	77	51 (66,2)	8,5 [ 5,7;13,9]	0,94	[0,68; 1,32]	0,7189
nicht tBRCAm	97	64 (66,0)	11,1 [ 5,8;16,0]	55	38 (69,1)	8,1 [ 5,5;14,0]	0,86	[0,58; 1,29]	0,4480
Interaktion p-Wert									
									0,7221
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	12 (54,5)	16,6 [ 2,8; NE]	7	3 (42,9)	NE [ NE; NE]	1,42	[0,45; 6,25]	0,5714
gBRCAm	66	48 (72,7)	6,0 [ 5,6;13,6]	31	24 (77,4)	8,8 [ 5,6;13,9]	0,93	[0,58; 1,55]	0,7875
Nicht BRCAm	41	30 (73,2)	11,0 [ 5,6;19,8]	22	18 (81,8)	5,7 [ 2,9;13,8]	0,74	[0,42; 1,36]	0,3256
Interaktion p-Wert									
									0,6128

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3baa 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 2.3.3.2 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Körperbild Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=132)				Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]					
	n	Ereignis		n	Ereignis						
1st line treatment outcome (IVRS)											
NED [PDS]	92	37 (40,2)	NE [ NE; NE]	48	26 (54,2)	11,3 [ 3,0; NE]	0,55	[0,33; 0,92]	0,0224*		
NED/CR [IDS]	74	41 (55,4)	14,8 [ 8,3; NE]	38	19 (50,0)	22,2 [ 8,8;26,5]	1,31	[0,77; 2,31]	0,3184		
NED/CR [Chemo]	40	19 (47,5)	23,4 [11,6; NE]	20	12 (60,0)	12,4 [ 5,2; NE]	0,82	[0,40; 1,74]	0,6015		
PR	49	29 (59,2)	11,2 [ 5,6;24,8]	26	14 (53,8)	17,5 [11,1;25,4]	1,24	[0,67; 2,42]	0,5046		
Interaktion p-Wert											0,0873
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)											
tBRCAm	150	73 (48,7)	22,5 [11,6; NE]	65	33 (50,8)	21,2 [11,3; NE]	0,95	[0,63; 1,45]	0,8049		
nicht tBRCAm	105	53 (50,5)	19,5 [11,1; NE]	67	38 (56,7)	14,0 [ 8,5;25,4]	0,85	[0,56; 1,30]	0,4504		
Interaktion p-Wert											0,7143
1st line treatment outcome (eCRF)											
NED [PDS]	89	36 (40,4)	NE [ NE; NE]	47	25 (53,2)	11,5 [ 5,6; NE]	0,58	[0,35; 0,98]	0,0405*		
NED/CR [IDS]	74	38 (51,4)	19,9 [ 8,3; NE]	32	17 (53,1)	22,0 [ 8,3;26,5]	1,08	[0,62; 1,96]	0,7991		
NED/CR [Chemo]	39	20 (51,3)	21,9 [ 5,6; NE]	18	10 (55,6)	13,3 [ 3,5; NE]	0,92	[0,44; 2,05]	0,8303		
PR	50	30 (60,0)	11,2 [ 5,7;24,8]	34	18 (52,9)	18,7 [12,7; NE]	1,36	[0,76; 2,48]	0,2999		
Interaktion p-Wert											0,1661
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)											
tBRCAm	147	71 (48,3)	23,2 [12,5; NE]	67	34 (50,7)	21,2 [11,2; NE]	0,92	[0,62; 1,40]	0,6935		
nicht tBRCAm	108	55 (50,9)	18,7 [11,1; NE]	65	37 (56,9)	16,6 [ 8,5;25,4]	0,88	[0,58; 1,34]	0,5332		
Interaktion p-Wert											0,8653
Alter [Jahre]											
<65 Jahre	185	90 (48,6)	22,5 [11,6; NE]	98	53 (54,1)	20,7 [11,1;25,4]	0,86	[0,61; 1,21]	0,3724		
>=65 Jahre	70	36 (51,4)	16,6 [ 8,4; NE]	34	18 (52,9)	18,7 [ 6,4; NE]	0,99	[0,57; 1,78]	0,9717		
Interaktion p-Wert											0,6649

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3bab 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 2.3.3.2 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Körperbild Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=132)				Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]					
	n	Ereignis		n	Ereignis						
FIGO Stadium											
III	182	87 (47,8)	23,4 [13,7; NE]	90	48 (53,3)	18,7 [ 8,8;27,8]	0,85	[0,60; 1,22]	0,3652		
IV	73	39 (53,4)	14,8 [ 8,4; NE]	42	23 (54,8)	20,7 [ 9,7;25,4]	1,00	[0,60; 1,70]	0,9950		
Interaktion p-Wert											0,6090
Region											
Europa	245	122 (49,8)	19,9 [12,5; NE]	126	68 (54,0)	17,5 [11,5;25,1]	0,89	[0,66; 1,20]	0,4241		
Japan	10	4 (40,0)	NE [ NE; NE]	6	3 (50,0)	NE [ NE; NE]	0,98	[0,22; 4,96]	0,9759		
Interaktion p-Wert											0,8990
ECOG-PS-Status											
(0) Normale Aktivität	190	95 (50,0)	18,0 [11,3; NE]	100	55 (55,0)	20,7 [11,2;25,4]	0,92	[0,66; 1,29]	0,6149		
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	30 (49,2)	23,4 [ 8,4; NE]	31	16 (51,6)	17,5 [ 6,1; NE]	0,87	[0,48; 1,64]	0,6597		
Interaktion p-Wert											0,8836
Baseline CA-125-Wert											
<=ULN	228	112 (49,1)	22,5 [13,7; NE]	118	64 (54,2)	16,6 [11,1;25,1]	0,85	[0,63; 1,16]	0,3098		
>ULN	27	14 (51,9)	11,3 [ 3,1; NE]	14	7 (50,0)	21,2 [ 2,9; NE]	1,30	[0,54; 3,44]	0,5632		
Interaktion p-Wert											0,3776
Histologisches Grading											
High grade	255	126 (49,4)	21,9 [12,7; NE]	132	71 (53,8)	18,7 [11,5;25,1]	0,89	[0,67; 1,20]	0,4356		
Interaktion p-Wert											NC
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP											
Tumorrest	166	76 (45,8)	NE [ NE; NE]	80	43 (53,8)	20,7 [ 8,3;26,5]	0,76	[0,52; 1,11]	0,1522		
Kein Tumorrest	79	44 (55,7)	16,4 [ 8,4;24,8]	44	24 (54,5)	18,7 [11,2;25,4]	1,12	[0,69; 1,86]	0,6618		

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3bab 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 2.3.3.2 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Körperbild Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=132)				Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	n			
	n	Ereignis	(Monate)		n	Ereignis	(Monate)				
Interaktion p-Wert											
Zeitpunkt der Debulking-Operation											
Primär	146	67 (45,9)	NE [ NE; NE]	79	42 (53,2)	14,0 [ 8,3; NE]	0,74	[0,50; 1,09]	0,1248		
Intervall	99	53 (53,5)	16,6 [ 9,7;24,0]	45	25 (55,6)	22,1 [ 8,8;25,4]	1,11	[0,70; 1,81]	0,6735		
Interaktion p-Wert											
Myriad tBRCA-Status											
tBRCAm	158	78 (49,4)	21,9 [11,3; NE]	77	39 (50,6)	21,2 [11,2;27,8]	0,94	[0,64; 1,39]	0,7375		
nicht tBRCAm	97	48 (49,5)	19,9 [ 9,7; NE]	55	32 (58,2)	16,6 [ 9,7;25,4]	0,84	[0,54; 1,32]	0,4354		
Interaktion p-Wert											
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status											
sBRCAm	22	5 (22,7)	NE [ NE; NE]	7	3 (42,9)	NE [ NE; NE]	0,43	[0,11; 2,11]	0,2737		
gBRCAm	66	37 (56,1)	12,5 [ 8,3; NE]	31	16 (51,6)	22,3 [11,3; NE]	1,23	[0,70; 2,28]	0,4784		
Nicht BRCAm	41	21 (51,2)	19,9 [ 5,8; NE]	22	13 (59,1)	16,6 [ 9,7; NE]	0,93	[0,47; 1,91]	0,8398		
Interaktion p-Wert											

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3bab 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 2.3.3.3 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Nebenwirkungen der Chemotherapie Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=132)				Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	n			
	n	Ereignis	(Monate)		n	Ereignis	(Monate)				
1st line treatment outcome (IVRS)											
NED [PDS]	92	51 (55,4)	17,9 [11,4;49,3]	48	26 (54,2)	11,4 [ 5,7;25,5]	0,81	[0,51; 1,31]	0,3798		
NED/CR [IDS]	74	40 (54,1)	17,3 [ 6,3;29,3]	38	23 (60,5)	8,3 [ 5,5;25,1]	0,83	[0,50; 1,41]	0,4900		
NED/CR [Chemo]	40	19 (47,5)	25,0 [ 5,6; NE]	20	16 (80,0)	7,1 [ 2,9;19,1]	0,50	[0,26; 0,98]	0,0442*		
PR	49	25 (51,0)	13,7 [ 8,3; NE]	26	17 (65,4)	13,8 [ 8,3;19,4]	0,65	[0,35; 1,22]	0,1765		
Interaktion p-Wert											
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)											
tBRCAm	150	71 (47,3)	24,3 [16,5; NE]	65	40 (61,5)	16,6 [ 5,8;22,2]	0,64	[0,44; 0,95]	0,0269*		
nicht tBRCAm	105	64 (61,0)	11,3 [ 5,8;22,3]	67	42 (62,7)	9,7 [ 6,0;12,7]	0,86	[0,59; 1,28]	0,4652		
Interaktion p-Wert											
1st line treatment outcome (eCRF)											
NED [PDS]	89	47 (52,8)	18,0 [11,4;49,3]	47	25 (53,2)	16,4 [ 5,8; NE]	0,79	[0,49; 1,30]	0,3493		
NED/CR [IDS]	74	39 (52,7)	17,3 [ 6,3; NE]	32	19 (59,4)	8,8 [ 5,5; NE]	0,83	[0,49; 1,47]	0,5075		
NED/CR [Chemo]	39	17 (43,6)	25,0 [ 8,6; NE]	18	13 (72,2)	11,1 [ 3,5;19,1]	0,50	[0,25; 1,06]	0,0706		
PR	50	30 (60,0)	11,3 [ 8,3;25,7]	34	24 (70,6)	9,7 [ 5,6;19,4]	0,71	[0,42; 1,23]	0,2177		
Interaktion p-Wert											
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)											
tBRCAm	147	70 (47,6)	24,3 [15,9; NE]	67	41 (61,2)	15,4 [ 5,8;22,2]	0,64	[0,44; 0,95]	0,0271*		
nicht tBRCAm	108	65 (60,2)	11,3 [ 6,8;22,3]	65	41 (63,1)	8,6 [ 5,7;13,8]	0,85	[0,57; 1,26]	0,4087		
Interaktion p-Wert											
Alter [Jahre]											
<65 Jahre	185	96 (51,9)	18,0 [11,4;25,4]	98	59 (60,2)	11,4 [ 6,0;19,4]	0,75	[0,55; 1,05]	0,0911		
>=65 Jahre	70	39 (55,7)	16,7 [ 8,4;49,3]	34	23 (67,6)	8,3 [ 5,8;13,8]	0,63	[0,38; 1,07]	0,0835		
Interaktion p-Wert											

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3bac 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 2.3.3.3 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Nebenwirkungen der Chemotherapie Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	103 (56,6)	16,5 [11,2;24,1]	90	54 (60,0)	12,3 [ 8,3;19,4]	0,87	[0,63; 1,21]	0,3975
IV	73	32 (43,8)	25,0 [ 8,6; NE]	42	28 (66,7)	8,3 [ 3,0;18,1]	0,45	[0,27; 0,76]	0,0027*
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	130 (53,1)	17,9 [12,0;24,6]	126	78 (61,9)	11,2 [ 8,3;17,0]	0,72	[0,55; 0,96]	0,0259*
Japan	10	5 (50,0)	8,4 [ 2,8; NE]	6	4 (66,7)	5,7 [ 2,8; NE]	0,65	[0,17; 2,62]	0,5243
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	99 (52,1)	19,3 [12,0;25,0]	100	65 (65,0)	9,3 [ 6,0;16,6]	0,68	[0,50; 0,94]	0,0194*
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	32 (52,5)	13,8 [ 6,8; NE]	31	17 (54,8)	12,3 [ 5,7;22,9]	0,79	[0,45; 1,46]	0,4454
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	119 (52,2)	21,9 [13,6;25,0]	118	71 (60,2)	11,4 [ 8,2;18,7]	0,73	[0,55; 0,99]	0,0403*
>ULN	27	16 (59,3)	8,4 [ 5,6;29,3]	14	11 (78,6)	9,3 [ 2,8;17,0]	0,63	[0,29; 1,39]	0,2454
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	135 (52,9)	17,9 [12,0;24,6]	132	82 (62,1)	11,1 [ 8,3;16,6]	0,72	[0,55; 0,95]	0,0205*
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	88 (53,0)	17,9 [11,5;29,3]	80	45 (56,3)	11,2 [ 5,8;19,7]	0,80	[0,56; 1,16]	0,2410
Kein Tumorrest	79	40 (50,6)	24,2 [ 8,6; NE]	44	33 (75,0)	8,6 [ 5,6;18,7]	0,54	[0,34; 0,86]	0,0104*

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3bac 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 2.3.3.3 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Nebenwirkungen der Chemotherapie Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Interaktion p-Wert									
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	73 (50,0)	24,1 [13,8;49,3]	79	49 (62,0)	8,6 [ 5,7;18,7]	0,62	[0,43; 0,89]	0,0110*
Intervall	99	55 (55,6)	16,6 [ 8,3;24,3]	45	29 (64,4)	11,1 [ 5,6;23,5]	0,82	[0,53; 1,31]	0,4046
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	75 (47,5)	24,3 [15,9; NE]	77	43 (55,8)	17,0 [ 8,3;22,9]	0,74	[0,51; 1,08]	0,1204
nicht tBRCAm	97	60 (61,9)	11,2 [ 6,8;22,3]	55	39 (70,9)	8,3 [ 3,5;12,3]	0,71	[0,47; 1,07]	0,0990
Interaktion p-Wert									
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	12 (54,5)	11,1 [ 2,8; NE]	7	5 (71,4)	12,6 [ 2,8; NE]	0,78	[0,29; 2,44]	0,6400
gBRCAm	66	35 (53,0)	24,2 [ 8,5;29,3]	31	17 (54,8)	17,2 [ 5,6;25,1]	0,82	[0,46; 1,50]	0,5020
Nicht BRCAm	41	26 (63,4)	11,1 [ 5,7;49,3]	22	18 (81,8)	2,9 [ 2,8;12,3]	0,46	[0,25; 0,86]	0,0163*
Interaktion p-Wert									

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3bac 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 2.3.3.4 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Einstellung zur Krankheit/Behandlung Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=132)				Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]					
	n	Ereignis		n	Ereignis						
1st line treatment outcome (IVRS)											
NED [PDS]	92	35 (38,0)	NE [ NE; NE]	48	25 (52,1)	11,3 [ 5,6; NE]	0,60	[0,36; 1,01]	0,0525		
NED/CR [IDS]	74	47 (63,5)	5,7 [ 3,0; 8,7]	38	15 (39,5)	NE [ NE; NE]	2,34	[1,34; 4,33]	0,0023*		
NED/CR [Chemo]	40	22 (55,0)	8,3 [ 3,1; NE]	20	12 (60,0)	12,6 [ 5,7; NE]	1,18	[0,59; 2,46]	0,6456		
PR	49	30 (61,2)	12,1 [ 6,2;22,1]	26	13 (50,0)	17,0 [ 3,0; NE]	1,03	[0,55; 2,04]	0,9310		
Interaktion p-Wert											
0,0059*											
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)											
tBRCAm	150	79 (52,7)	13,7 [ 8,3; NE]	65	33 (50,8)	19,4 [ 8,2; NE]	1,07	[0,72; 1,63]	0,7322		
nicht tBRCAm	105	55 (52,4)	12,1 [ 6,0; NE]	67	32 (47,8)	17,0 [ 8,3; NE]	1,16	[0,76; 1,82]	0,4935		
Interaktion p-Wert											
0,7907											
1st line treatment outcome (eCRF)											
NED [PDS]	89	37 (41,6)	NE [ NE; NE]	47	25 (53,2)	10,7 [ 3,0; NE]	0,64	[0,38; 1,07]	0,0855		
NED/CR [IDS]	74	43 (58,1)	7,9 [ 5,4;24,0]	32	12 (37,5)	NE [ NE; NE]	2,06	[1,12; 4,09]	0,0185*		
NED/CR [Chemo]	39	19 (48,7)	11,2 [ 4,9; NE]	18	10 (55,6)	13,3 [ 5,5; NE]	1,00	[0,47; 2,23]	0,9933		
PR	50	34 (68,0)	8,4 [ 5,7;13,7]	34	18 (52,9)	17,0 [ 8,3; NE]	1,39	[0,79; 2,51]	0,2551		
Interaktion p-Wert											
0,0285*											
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)											
tBRCAm	147	78 (53,1)	13,7 [ 8,3; NE]	67	33 (49,3)	19,4 [ 8,2; NE]	1,11	[0,75; 1,69]	0,6103		
nicht tBRCAm	108	56 (51,9)	12,1 [ 6,0; NE]	65	32 (49,2)	13,9 [ 8,3; NE]	1,11	[0,73; 1,74]	0,6281		
Interaktion p-Wert											
0,9954											
Alter [Jahre]											
<65 Jahre	185	97 (52,4)	12,3 [ 8,3; NE]	98	47 (48,0)	22,1 [11,2; NE]	1,15	[0,82; 1,65]	0,4163		
>=65 Jahre	70	37 (52,9)	11,5 [ 5,7; NE]	34	18 (52,9)	12,3 [ 6,4; NE]	0,98	[0,57; 1,76]	0,9476		
Interaktion p-Wert											
0,6326											

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3bad 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 2.3.3.4 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Einstellung zur Krankheit/Behandlung Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=132)				Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]					
	n	Ereignis		n	Ereignis						
FIGO Stadium											
III	182	94 (51,6)	13,8 [ 8,4; NE]	90	43 (47,8)	22,1 [11,3; NE]	1,18	[0,83; 1,71]	0,3533		
IV	73	40 (54,8)	8,5 [ 5,7; NE]	42	22 (52,4)	11,2 [ 5,6; NE]	0,96	[0,57; 1,64]	0,8661		
Interaktion p-Wert											
0,5091											
Region											
Europa	245	129 (52,7)	12,2 [ 8,3;24,1]	126	63 (50,0)	17,0 [10,2; NE]	1,09	[0,81; 1,48]	0,5805		
Japan	10	5 (50,0)	22,1 [ 2,8; NE]	6	2 (33,3)	NE [ NE; NE]	1,68	[0,36; 11,70]	0,5236		
Interaktion p-Wert											
0,6022											
ECOG-PS-Status											
(0) Normale Aktivität	190	102 (53,7)	11,2 [ 8,3;24,9]	100	52 (52,0)	17,0 [ 6,6; NE]	1,07	[0,77; 1,51]	0,6879		
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	30 (49,2)	22,5 [ 8,3; NE]	31	13 (41,9)	NE [ NE; NE]	1,27	[0,68; 2,52]	0,4674		
Interaktion p-Wert											
0,6475											
Baseline CA-125-Wert											
<=ULN	228	119 (52,2)	12,3 [ 8,3;24,9]	118	60 (50,8)	17,0 [ 8,5; NE]	1,06	[0,78; 1,45]	0,7246		
>ULN	27	15 (55,6)	11,2 [ 5,3; NE]	14	5 (35,7)	NE [ NE; NE]	1,72	[0,67; 5,29]	0,2750		
Interaktion p-Wert											
0,3540											
Histologisches Grading											
High grade	255	134 (52,5)	12,2 [ 8,3;24,1]	132	65 (49,2)	17,5 [11,2; NE]	1,11	[0,83; 1,50]	0,4970		
Interaktion p-Wert											
NC											
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP											
Tumorrest	166	81 (48,8)	22,5 [ 8,4; NE]	80	37 (46,3)	22,1 [ 6,6; NE]	1,06	[0,73; 1,59]	0,7564		
Kein Tumorrest	79	46 (58,2)	11,1 [ 5,7;22,1]	44	24 (54,5)	17,0 [ 8,3; NE]	1,21	[0,74; 2,01]	0,4522		

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3bad 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 2.3.3.4 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Einstellung zur Krankheit/Behandlung Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=132)				Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	n			
	n	Ereignis	n		Ereignis						
Interaktion p-Wert											
Zeitpunkt der Debulking-Operation											
Primär	146	69 (47,3)	24,1 [11,6; NE]	79	41 (51,9)	12,5 [ 8,2; NE]	0,84	[0,57; 1,24]		0,3763	
Intervall	99	58 (58,6)	8,1 [ 5,6;12,2]	45	20 (44,4)	23,5 [ 8,5; NE]	1,71	[1,05; 2,91]		0,0320*	
Interaktion p-Wert											
Myriad tBRCA-Status											
tBRCAm	158	83 (52,5)	13,7 [ 8,3; NE]	77	38 (49,4)	19,4 [ 8,2; NE]	1,07	[0,73; 1,58]		0,7377	
nicht tBRCAm	97	51 (52,6)	12,1 [ 6,2; NE]	55	27 (49,1)	13,9 [ 8,3; NE]	1,17	[0,74; 1,89]		0,5012	
Interaktion p-Wert											
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status											
sBRCAm	22	9 (40,9)	24,1 [ 5,8; NE]	7	2 (28,6)	NE [ NE; NE]	1,71	[0,44; 11,23]		0,4679	
gBRCAm	66	42 (63,6)	8,3 [ 5,6;14,5]	31	11 (35,5)	NE [ NE; NE]	2,23	[1,19; 4,56]		0,0113*	
Nicht BRCAm	41	17 (41,5)	NE [ NE; NE]	22	12 (54,5)	12,3 [ 5,6; NE]	0,76	[0,37; 1,63]		0,4734	
Interaktion p-Wert											

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3bad 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 2.3.3.5 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Hormonell Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=132)				Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	n			
	n	Ereignis	n		Ereignis						
1st line treatment outcome (IVRS)											
NED [PDS]	92	50 (54,3)	17,0 [13,8;33,4]	48	29 (60,4)	8,5 [ 5,5;19,3]	0,69	[0,44; 1,10]		0,1124	
NED/CR [IDS]	74	39 (52,7)	19,3 [11,1; NE]	38	18 (47,4)	19,4 [ 5,6; NE]	1,07	[0,62; 1,92]		0,8006	
NED/CR [Chemo]	40	20 (50,0)	21,9 [14,0; NE]	20	14 (70,0)	11,0 [ 2,9;24,6]	0,61	[0,31; 1,23]		0,1587	
PR	49	26 (53,1)	19,5 [11,2;30,4]	26	15 (57,7)	5,6 [ 2,9;19,9]	0,62	[0,33; 1,20]		0,1480	
Interaktion p-Wert											
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)											
tBRCAm	150	83 (55,3)	19,3 [13,9;24,2]	65	37 (56,9)	11,8 [ 5,6;24,1]	0,79	[0,54; 1,18]		0,2472	
nicht tBRCAm	105	52 (49,5)	18,6 [12,1; NE]	67	39 (58,2)	11,1 [ 5,6;19,3]	0,69	[0,46; 1,06]		0,0873	
Interaktion p-Wert											
1st line treatment outcome (eCRF)											
NED [PDS]	89	46 (51,7)	18,9 [13,8; NE]	47	29 (61,7)	6,2 [ 5,5;19,3]	0,61	[0,38; 0,97]		0,0388*	
NED/CR [IDS]	74	40 (54,1)	16,8 [ 8,7;25,3]	32	15 (46,9)	19,4 [ 5,6; NE]	1,09	[0,62; 2,04]		0,7742	
NED/CR [Chemo]	39	19 (48,7)	21,9 [14,3; NE]	18	10 (55,6)	13,9 [ 3,0; NE]	0,74	[0,35; 1,66]		0,4521	
PR	50	28 (56,0)	19,3 [10,9;30,4]	34	22 (64,7)	11,1 [ 4,7;19,9]	0,69	[0,39; 1,21]		0,1937	
Interaktion p-Wert											
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)											
tBRCAm	147	81 (55,1)	19,2 [13,9;24,2]	67	38 (56,7)	11,3 [ 5,6;24,1]	0,78	[0,54; 1,16]		0,2201	
nicht tBRCAm	108	54 (50,0)	19,1 [12,1;33,4]	65	38 (58,5)	11,1 [ 5,6;19,4]	0,70	[0,46; 1,07]		0,1001	
Interaktion p-Wert											
Alter [Jahre]											
<65 Jahre	185	101 (54,6)	17,5 [13,9;22,1]	98	60 (61,2)	8,4 [ 5,5;13,9]	0,68	[0,50; 0,95]		0,0227*	
>=65 Jahre	70	34 (48,6)	24,0 [11,5; NE]	34	16 (47,1)	19,9 [ 5,7; NE]	0,97	[0,54; 1,80]		0,9188	
Interaktion p-Wert											

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3bae 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 2.3.3.5 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Hormonell Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	99 (54,4)	16,8 [13,9;24,0]	90	52 (57,8)	11,3 [ 5,7;19,4]	0,81	[0,58; 1,14]	0,2241
IV	73	36 (49,3)	22,3 [13,9; NE]	42	24 (57,1)	13,9 [ 3,0;24,6]	0,61	[0,37; 1,04]	0,0706
Interaktion p-Wert									
0,3820									
Region									
Europa	245	130 (53,1)	19,1 [14,0;24,2]	126	72 (57,1)	11,3 [ 5,7;16,6]	0,75	[0,57; 1,01]	0,0579
Japan	10	5 (50,0)	22,1 [ 2,8; NE]	6	4 (66,7)	12,5 [ 2,9; NE]	0,62	[0,16; 2,52]	0,4866
Interaktion p-Wert									
0,7836									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	94 (49,5)	20,0 [16,0;30,4]	100	60 (60,0)	11,1 [ 5,6;19,3]	0,68	[0,49; 0,95]	0,0226*
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	37 (60,7)	11,5 [ 8,4;24,0]	31	16 (51,6)	11,3 [ 5,6; NE]	0,94	[0,53; 1,73]	0,8269
Interaktion p-Wert									
0,3471									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	124 (54,4)	17,5 [13,9;24,0]	118	66 (55,9)	12,3 [ 5,7;19,4]	0,82	[0,61; 1,11]	0,1926
>ULN	27	11 (40,7)	25,3 [ 8,5;25,3]	14	10 (71,4)	5,6 [ 2,8;24,6]	0,33	[0,14; 0,79]	0,0142*
Interaktion p-Wert									
0,0543									
Histologisches Grading									
High grade	255	135 (52,9)	19,1 [14,3;24,2]	132	76 (57,6)	11,3 [ 5,6;19,1]	0,75	[0,57; 0,99]	0,0460*
Interaktion p-Wert									
NC									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	88 (53,0)	17,5 [13,8;25,3]	80	44 (55,0)	11,8 [ 5,6;22,3]	0,79	[0,55; 1,14]	0,1994
Kein Tumorrest	79	42 (53,2)	21,9 [14,3;25,5]	44	28 (63,6)	11,3 [ 5,6;19,1]	0,68	[0,42; 1,11]	0,1233

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3bae 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 2.3.3.5 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Hormonell Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Interaktion p-Wert									
0,6431									
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	77 (52,7)	19,1 [14,0;30,4]	79	49 (62,0)	8,7 [ 5,6;16,4]	0,64	[0,45; 0,92]	0,0174*
Intervall	99	53 (53,5)	19,3 [11,1;24,4]	45	23 (51,1)	14,7 [ 5,6; NE]	0,97	[0,60; 1,62]	0,9141
Interaktion p-Wert									
0,1740									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	87 (55,1)	19,3 [13,9;24,2]	77	42 (54,5)	11,3 [ 5,6;24,1]	0,81	[0,56; 1,18]	0,2711
nicht tBRCAm	97	48 (49,5)	18,6 [12,1; NE]	55	34 (61,8)	11,1 [ 5,6;19,3]	0,66	[0,43; 1,03]	0,0695
Interaktion p-Wert									
0,4860									
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	9 (40,9)	24,4 [ 8,3; NE]	7	2 (28,6)	NE [ NE; NE]	1,05	[0,27; 6,92]	0,9455
gBRCAm	66	42 (63,6)	11,2 [ 5,8;19,5]	31	18 (58,1)	8,5 [ 4,2;24,1]	0,94	[0,55; 1,68]	0,8286
Nicht BRCAm	41	22 (53,7)	16,6 [ 7,8; NE]	22	16 (72,7)	12,3 [ 4,7;19,3]	0,63	[0,33; 1,23]	0,1706
Interaktion p-Wert									
0,6185									

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3bae 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 2.3.3.6 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Periphere Neuropathie Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=132)				Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]					
	n	Ereignis		n	Ereignis						
1st line treatment outcome (IVRS)											
NED [PDS]	92	33 (35,9)	NE [ NE; NE]	48	22 (45,8)	16,4 [ 8,4; NE]	0,63	[0,37; 1,10]	0,1055		
NED/CR [IDS]	74	37 (50,0)	18,6 [13,8; NE]	38	13 (34,2)	NE [ NE; NE]	1,62	[0,88; 3,16]	0,1218		
NED/CR [Chemo]	40	21 (52,5)	19,4 [ 3,0; NE]	20	11 (55,0)	17,2 [ 3,0; NE]	1,07	[0,52; 2,30]	0,8612		
PR	49	23 (46,9)	25,3 [11,1; NE]	26	12 (46,2)	12,7 [ 3,0; NE]	0,80	[0,41; 1,67]	0,5401		
Interaktion p-Wert											0,1485
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)											
tBRCAm	150	73 (48,7)	22,1 [14,5; NE]	65	33 (50,8)	13,9 [ 8,3; NE]	0,87	[0,58; 1,33]	0,5024		
nicht tBRCAm	105	41 (39,0)	NE [ NE; NE]	67	25 (37,3)	NE [ NE; NE]	1,00	[0,62; 1,67]	0,9865		
Interaktion p-Wert											0,6566
1st line treatment outcome (eCRF)											
NED [PDS]	89	30 (33,7)	NE [ NE; NE]	47	21 (44,7)	16,9 [ 8,3; NE]	0,61	[0,35; 1,09]	0,0931		
NED/CR [IDS]	74	37 (50,0)	16,6 [11,5; NE]	32	11 (34,4)	NE [ NE; NE]	1,62	[0,86; 3,34]	0,1422		
NED/CR [Chemo]	39	24 (61,5)	13,7 [ 3,0;24,2]	18	10 (55,6)	17,2 [ 3,0; NE]	1,19	[0,58; 2,61]	0,6425		
PR	50	21 (42,0)	25,7 [11,1; NE]	34	16 (47,1)	17,0 [ 8,3; NE]	0,77	[0,41; 1,50]	0,4416		
Interaktion p-Wert											0,1290
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)											
tBRCAm	147	71 (48,3)	22,2 [14,5; NE]	67	33 (49,3)	16,9 [ 8,3; NE]	0,88	[0,59; 1,34]	0,5382		
nicht tBRCAm	108	43 (39,8)	NE [ NE; NE]	65	25 (38,5)	NE [ NE; NE]	1,01	[0,62; 1,67]	0,9767		
Interaktion p-Wert											0,6736
Alter [Jahre]											
<65 Jahre	185	90 (48,6)	22,2 [15,9; NE]	98	46 (46,9)	17,2 [10,4; NE]	0,95	[0,67; 1,36]	0,7637		
>=65 Jahre	70	24 (34,3)	NE [ NE; NE]	34	12 (35,3)	NE [ NE; NE]	0,96	[0,49; 1,99]	0,9099		
Interaktion p-Wert											0,9708

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3baf 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 2.3.3.6 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Periphere Neuropathie Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=132)				Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]					
	n	Ereignis		n	Ereignis						
FIGO Stadium											
III	182	79 (43,4)	25,7 [19,4; NE]	90	39 (43,3)	NE [ NE; NE]	0,95	[0,65; 1,41]	0,7936		
IV	73	35 (47,9)	19,6 [ 9,0; NE]	42	19 (45,2)	17,5 [ 8,7; NE]	0,96	[0,56; 1,71]	0,8834		
Interaktion p-Wert											0,9781
Region											
Europa	245	110 (44,9)	25,3 [18,0; NE]	126	56 (44,4)	21,9 [11,9; NE]	0,92	[0,67; 1,28]	0,6165		
Japan	10	4 (40,0)	NE [ NE; NE]	6	2 (33,3)	NE [ NE; NE]	1,78	[0,35; 12,82]	0,4957		
Interaktion p-Wert											0,4436
ECOG-PS-Status											
(0) Normale Aktivität	190	87 (45,8)	24,2 [15,9; NE]	100	46 (46,0)	21,9 [11,0; NE]	0,97	[0,68; 1,40]	0,8810		
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	25 (41,0)	25,7 [16,6; NE]	31	12 (38,7)	NE [ NE; NE]	0,89	[0,46; 1,85]	0,7529		
Interaktion p-Wert											0,8324
Baseline CA-125-Wert											
<=ULN	228	100 (43,9)	NE [ NE; NE]	118	51 (43,2)	NE [ NE; NE]	0,93	[0,67; 1,31]	0,6756		
>ULN	27	14 (51,9)	19,6 [ 5,6;25,3]	14	7 (50,0)	17,0 [ 6,6; NE]	1,14	[0,47; 3,00]	0,7781		
Interaktion p-Wert											0,6804
Histologisches Grading											
High grade	255	114 (44,7)	25,3 [18,6; NE]	132	58 (43,9)	23,0 [12,7; NE]	0,95	[0,70; 1,31]	0,7478		
Interaktion p-Wert											NC
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP											
Tumorrest	166	69 (41,6)	NE [ NE; NE]	80	32 (40,0)	NE [ NE; NE]	0,97	[0,64; 1,49]	0,8808		
Kein Tumorrest	79	40 (50,6)	22,1 [ 8,9; NE]	44	21 (47,7)	17,2 [ 6,0; NE]	1,04	[0,62; 1,79]	0,8981		

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3baf 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 2.3.3.6 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Periphere Neuropathie Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis				
		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Mediane Zeit [95%-KI] [a]		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Mediane Zeit [95%-KI] [a]			
Interaktion p-Wert									
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	58 (39,7)	NE [ NE; NE]	79	35 (44,3)	23,0 [ 8,6; NE]	0,77	[0,51; 1,18]	0,2307
Intervall	99	51 (51,5)	16,6 [11,5; NE]	45	18 (40,0)	NE [ NE; NE]	1,41	[0,84; 2,47]	0,2020
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	77 (48,7)	22,1 [14,1; NE]	77	34 (44,2)	17,5 [ 8,7; NE]	1,02	[0,69; 1,55]	0,9132
nicht tBRCAm	97	37 (38,1)	NE [ NE; NE]	55	24 (43,6)	NE [ NE; NE]	0,82	[0,49; 1,39]	0,4545
Interaktion p-Wert									
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	10 (45,5)	8,5 [ 2,8; NE]	7	3 (42,9)	NE [ NE; NE]	1,40	[0,43; 6,24]	0,5995
gBRCAm	66	32 (48,5)	24,2 [13,9; NE]	31	14 (45,2)	17,2 [ 8,7; NE]	0,89	[0,49; 1,73]	0,7254
Nicht BRCAm	41	19 (46,3)	25,7 [13,7; NE]	22	9 (40,9)	NE [ NE; NE]	1,11	[0,52; 2,59]	0,7881
Interaktion p-Wert									

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3baf 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 2.3.3.7 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Weitere Einzelpunkte Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis				
		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Mediane Zeit [95%-KI] [a]		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Mediane Zeit [95%-KI] [a]			
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	40 (43,5)	NE [ NE; NE]	48	22 (45,8)	19,4 [13,8; NE]	0,97	[0,58; 1,66]	0,9172
NED/CR [IDS]	74	43 (58,1)	14,3 [ 8,3;24,0]	38	18 (47,4)	19,6 [ 9,3; NE]	1,42	[0,83; 2,53]	0,2007
NED/CR [Chemo]	40	20 (50,0)	21,9 [11,3; NE]	20	8 (40,0)	NE [ NE; NE]	1,34	[0,61; 3,23]	0,4789
PR	49	24 (49,0)	19,6 [11,9; NE]	26	16 (61,5)	16,6 [ 4,9;24,9]	0,65	[0,35; 1,25]	0,1899
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	80 (53,3)	20,0 [14,5;25,3]	65	31 (47,7)	19,6 [13,9; NE]	1,14	[0,76; 1,75]	0,5309
nicht tBRCAm	105	47 (44,8)	25,7 [11,1; NE]	67	33 (49,3)	19,4 [13,8; NE]	0,95	[0,61; 1,50]	0,8311
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	37 (41,6)	NE [ NE; NE]	47	21 (44,7)	19,4 [13,8; NE]	0,96	[0,57; 1,67]	0,8875
NED/CR [IDS]	74	41 (55,4)	14,3 [ 8,3;27,7]	32	16 (50,0)	19,4 [ 9,3; NE]	1,26	[0,72; 2,31]	0,4238
NED/CR [Chemo]	39	22 (56,4)	19,6 [ 8,3;25,0]	18	7 (38,9)	NE [ NE; NE]	1,50	[0,67; 3,80]	0,3319
PR	50	25 (50,0)	25,3 [11,9; NE]	34	20 (58,8)	18,7 [ 8,3;28,0]	0,76	[0,42; 1,38]	0,3561
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	78 (53,1)	20,7 [14,5;25,3]	67	32 (47,8)	19,5 [15,4; NE]	1,13	[0,76; 1,73]	0,5626
nicht tBRCAm	108	49 (45,4)	25,7 [13,8; NE]	65	32 (49,2)	19,4 [13,8; NE]	0,96	[0,62; 1,52]	0,8693
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	95 (51,4)	19,6 [14,3;25,7]	98	46 (46,9)	22,2 [16,6; NE]	1,19	[0,84; 1,70]	0,3311
>=65 Jahre	70	32 (45,7)	27,7 [13,7; NE]	34	18 (52,9)	14,0 [ 6,1; NE]	0,74	[0,42; 1,35]	0,3238
Interaktion p-Wert									

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3bag 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 2.3.3.7 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Weitere Einzelpunkte Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=132)				Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	n	Ereignis			
	n	Ereignis		n	Ereignis						
<b>FIGO Stadium</b>											
III	182	86 (47,3)	24,0 [16,7; NE]	90	38 (42,2)	NE [ NE; NE]			1,20	[0,83; 1,78]	0,3425
IV	73	41 (56,2)	17,5 [ 8,3;25,3]	42	26 (61,9)	15,4 [ 8,3;22,2]			0,84	[0,52; 1,38]	0,4798
Interaktion p-Wert											
0,2565											
<b>Region</b>											
Europa	245	123 (50,2)	21,9 [16,6;25,7]	126	60 (47,6)	19,4 [16,4; NE]			1,07	[0,79; 1,47]	0,6495
Japan	10	4 (40,0)	NE [ NE; NE]	6	4 (66,7)	20,8 [ 2,8; NE]			0,69	[0,16; 2,92]	0,6030
Interaktion p-Wert											
0,5449											
<b>ECOG-PS-Status</b>											
(0) Normale Aktivität	190	97 (51,1)	19,6 [12,5;27,7]	100	50 (50,0)	19,4 [16,6; NE]			1,13	[0,81; 1,61]	0,4708
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	30 (49,2)	24,0 [16,0; NE]	31	14 (45,2)	19,5 [10,2; NE]			0,95	[0,51; 1,85]	0,8811
Interaktion p-Wert											
0,6394											
<b>Baseline CA-125-Wert</b>											
<=ULN	228	116 (50,9)	20,7 [14,6;25,7]	118	57 (48,3)	19,4 [16,6; NE]			1,11	[0,81; 1,53]	0,5319
>ULN	27	11 (40,7)	25,3 [ 9,0; NE]	14	7 (50,0)	11,3 [ 5,5; NE]			0,67	[0,26; 1,83]	0,4184
Interaktion p-Wert											
0,3366											
<b>Histologisches Grading</b>											
High grade	255	127 (49,8)	21,9 [16,6;25,7]	132	64 (48,5)	19,4 [16,4; NE]			1,05	[0,78; 1,43]	0,7355
Interaktion p-Wert											
NC											
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>											
Tumorrest	166	80 (48,2)	23,2 [14,1; NE]	80	37 (46,3)	19,5 [16,4; NE]			1,12	[0,76; 1,67]	0,5677
Kein Tumorrest	79	40 (50,6)	21,9 [14,6; NE]	44	22 (50,0)	23,5 [11,2;28,0]			0,97	[0,58; 1,65]	0,8953

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3bag 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 2.3.3.7 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Weitere Einzelpunkte Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=132)				Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	n	Ereignis			
	n	Ereignis		n	Ereignis						
Interaktion p-Wert											
0,6563											
<b>Zeitpunkt der Debulking-Operation</b>											
Primär	146	69 (47,3)	25,0 [16,7; NE]	79	35 (44,3)	19,5 [16,4; NE]			1,07	[0,71; 1,62]	0,7582
Intervall	99	51 (51,5)	20,0 [12,5; NE]	45	24 (53,3)	19,4 [ 9,3; NE]			1,05	[0,65; 1,73]	0,8523
Interaktion p-Wert											
0,9563											
<b>Myriad tBRCA-Status</b>											
tBRCAm	158	81 (51,3)	21,9 [16,0;27,7]	77	33 (42,9)	23,5 [16,6; NE]			1,22	[0,82; 1,85]	0,3367
nicht tBRCAm	97	46 (47,4)	25,7 [ 9,0; NE]	55	31 (56,4)	16,7 [10,2;28,0]			0,88	[0,56; 1,40]	0,5848
Interaktion p-Wert											
0,2981											
<b>sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status</b>											
sBRCAm	22	11 (50,0)	16,7 [ 3,6; NE]	7	3 (42,9)	NE [ NE; NE]			1,39	[0,43; 6,16]	0,5997
gBRCAm	66	37 (56,1)	16,6 [11,3;27,7]	31	12 (38,7)	NE [ NE; NE]			1,57	[0,84; 3,15]	0,1588
Nicht BRCAm	41	22 (53,7)	19,5 [ 3,0; NE]	22	17 (77,3)	9,7 [ 5,6;13,9]			0,63	[0,34; 1,21]	0,1640
Interaktion p-Wert											
0,1276											

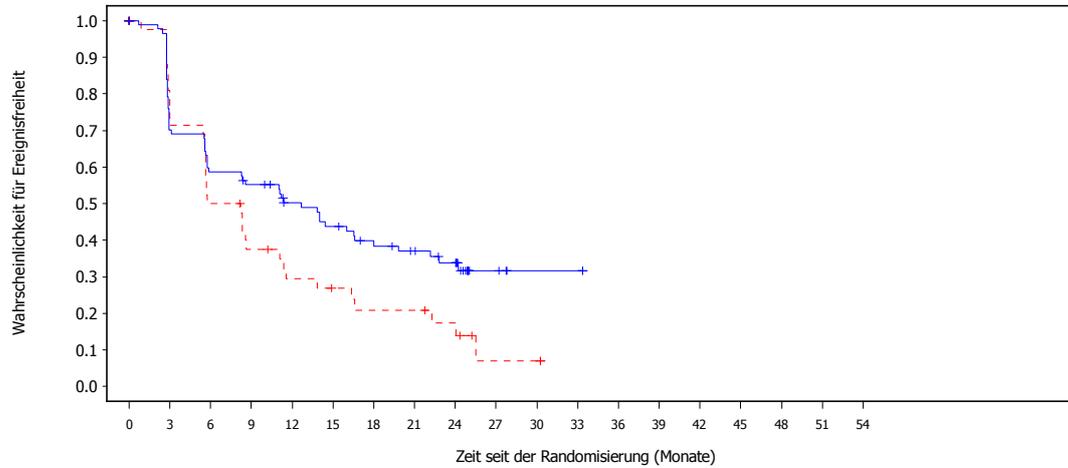
Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3bag 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 2.3.4.1 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Abdominal/gastrointestinal Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung for 1st line treatment outcome (eCRF)=NED [PDS]  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



— Olaparib + bevacizumab    - - - Placebo + bevacizumab

Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

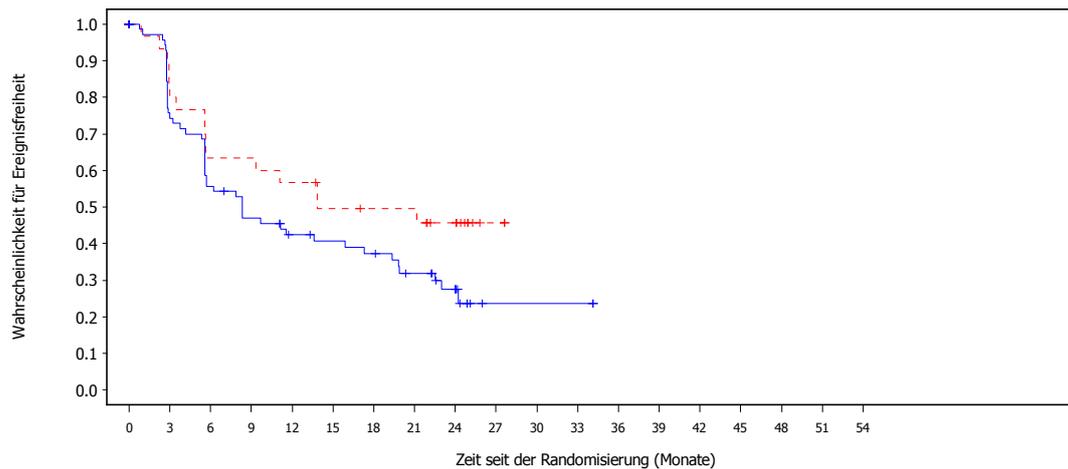
89	61	51	47	39	34	29	25	21	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
47	32	21	15	11	9	7	7	5	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ctesubpr\_v3.sas gctesubpr\_v3eab 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 2.3.4.2 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Abdominal/gastrointestinal Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung for 1st line treatment outcome (eCRF)=NED/CR [IDS]  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



— Olaparib + bevacizumab    - - - Placebo + bevacizumab

Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

74	52	39	32	26	24	22	17	10	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
32	25	19	19	17	14	13	13	9	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

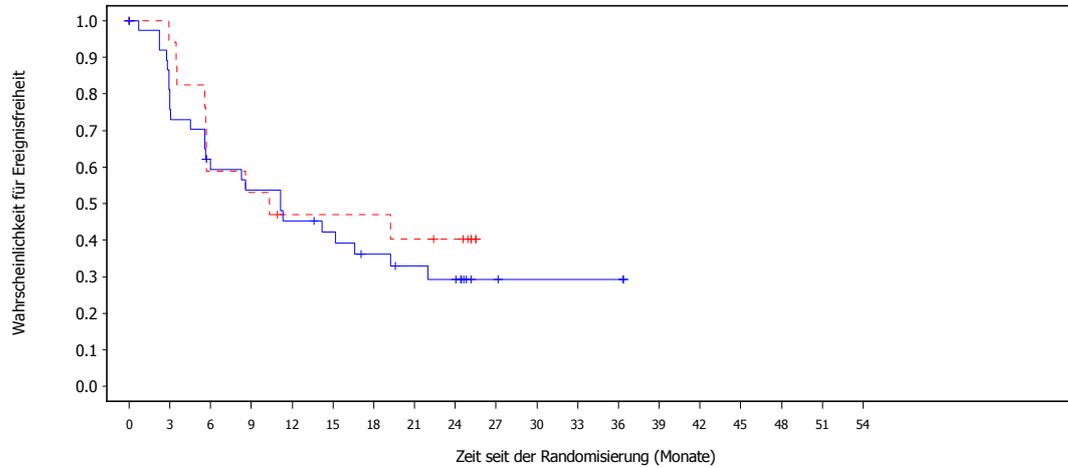
Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ctesubpr\_v3.sas gctesubpr\_v3eab 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 2.3.4.3 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Abdominal/gastrointestinal Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung for 1st line treatment outcome (eCRF)=NED/CR [Chemo] Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



— Olaparib + bevacizumab    - - - Placebo + bevacizumab

Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

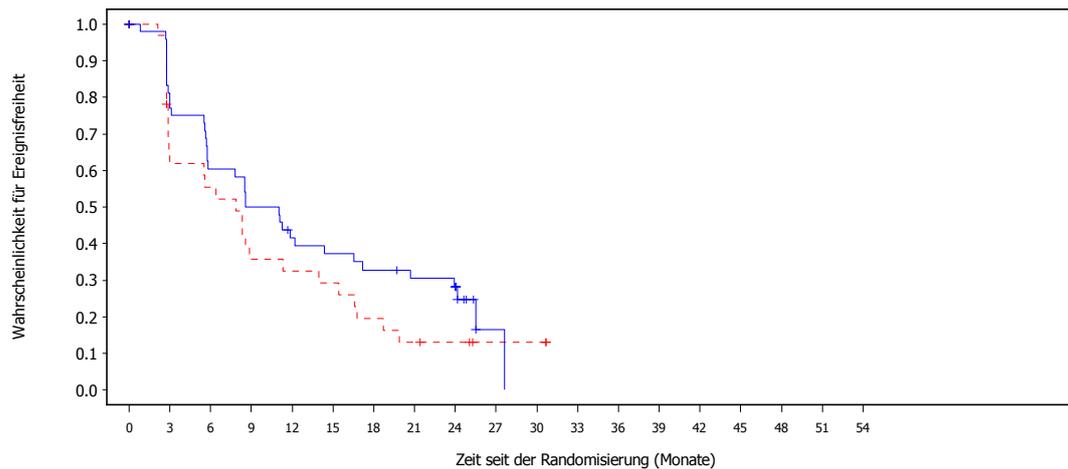
39	28	21	19	16	14	11	9	8	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
18	16	10	9	7	7	7	6	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tif/prod/program/ctesubpr\_v3.sas gctesubpr\_v3ead 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 2.3.4.4 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Abdominal/gastrointestinal Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung for 1st line treatment outcome (eCRF)=PR Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



— Olaparib + bevacizumab    - - - Placebo + bevacizumab

Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

50	38	29	24	19	17	15	13	11	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
34	19	17	11	10	9	6	4	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

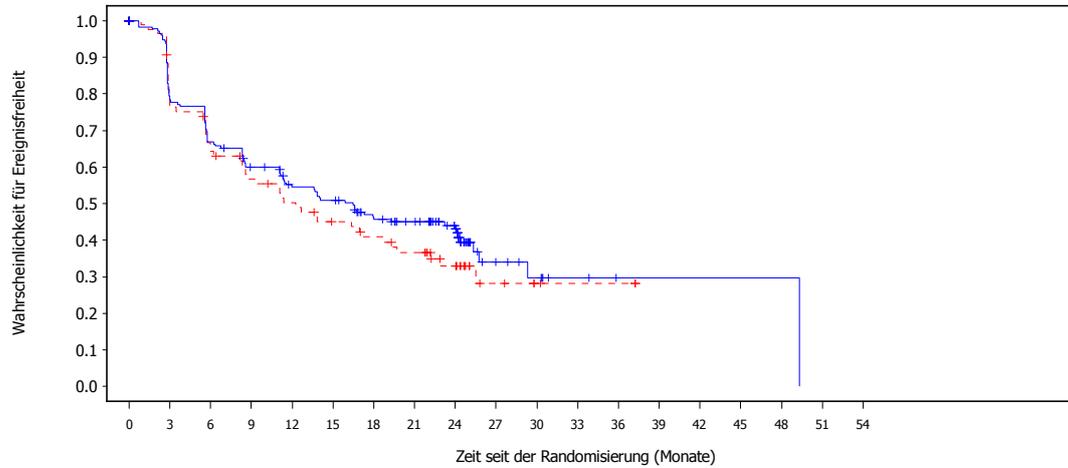
Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tif/prod/program/ctesubpr\_v3.sas gctesubpr\_v3ead 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 2.3.4.5 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Nebenwirkungen der Chemotherapie Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung for FIGO Stadium=III Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



— Olaparib + bevacizumab      - - - Placebo + bevacizumab

Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

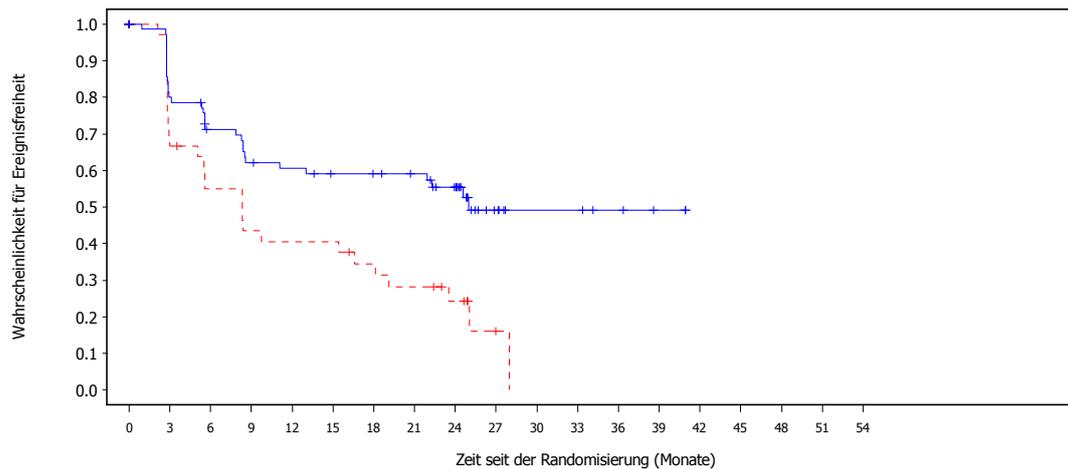
182	138	117	102	89	83	69	61	43	10	7	3	1	1	1	1	0	0	Olaparib + bevacizumab
90	65	54	45	39	33	29	25	17	5	2	1	1	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tif/prod/program/ctesubpr\_v3.sas gctesubpr\_v3eaf 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 2.3.4.6 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Nebenwirkungen der Chemotherapie Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung for FIGO Stadium=IV Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



— Olaparib + bevacizumab      - - - Placebo + bevacizumab

Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

73	56	47	41	39	36	35	33	27	9	5	5	3	1	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
42	25	19	15	14	14	11	9	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

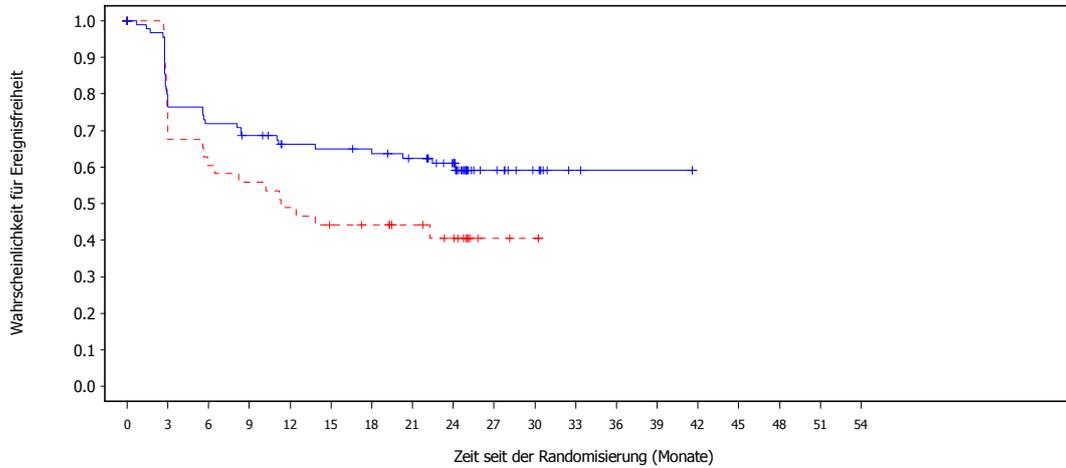
Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tif/prod/program/ctesubpr\_v3.sas gctesubpr\_v3eaf 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 2.3.4.7 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Einstellung zur Krankheit/Behandlung Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung for 1st line treatment outcome (IVRS)=NED [PDS]  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



— Olaparib + bevacizumab    - - - Placebo + bevacizumab

Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

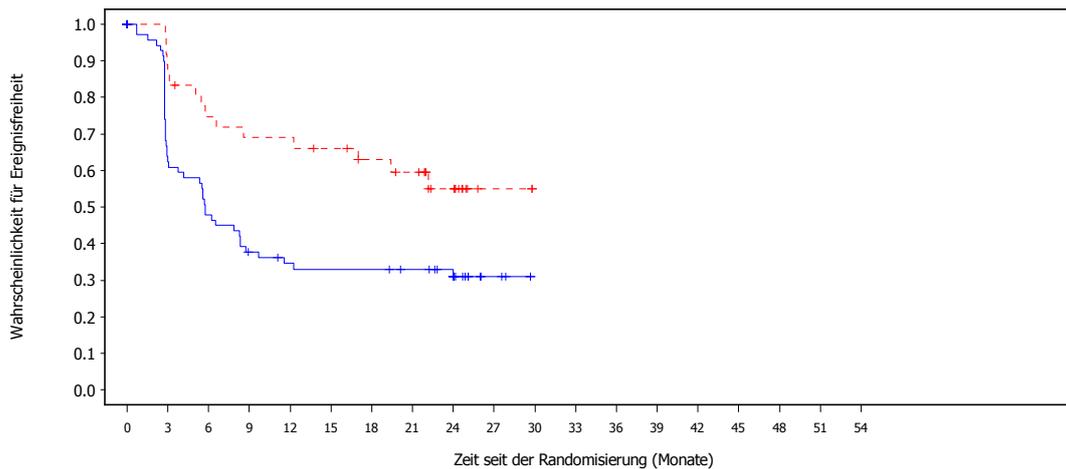
92	70	64	60	54	53	52	48	39	14	8	2	1	1	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
48	32	26	24	21	18	17	13	10	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ctesubpr\_v3.sas gctesubpr\_v3eah 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 2.3.4.8 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Einstellung zur Krankheit/Behandlung Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung for 1st line treatment outcome (IVRS)=NED/CR [IDS]  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



— Olaparib + bevacizumab    - - - Placebo + bevacizumab

Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

74	43	33	25	22	21	21	19	13	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
38	32	26	24	24	22	19	17	10	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

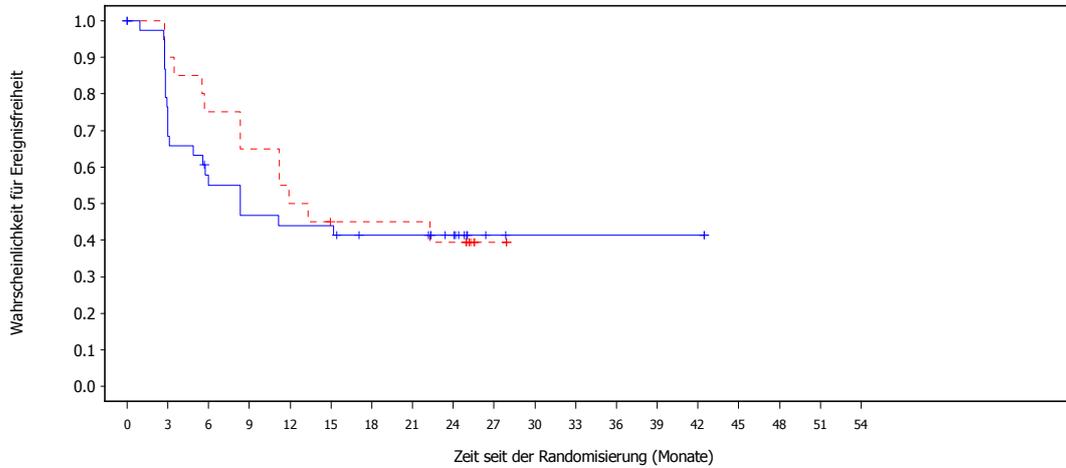
Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ctesubpr\_v3.sas gctesubpr\_v3eah 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 2.3.4.9 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Einstellung zur Krankheit/Behandlung Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung for 1st line treatment outcome (IVRS)=NED/CR (Chemo)  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



— Olaparib + bevacizumab      - - - Placebo + bevacizumab

Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

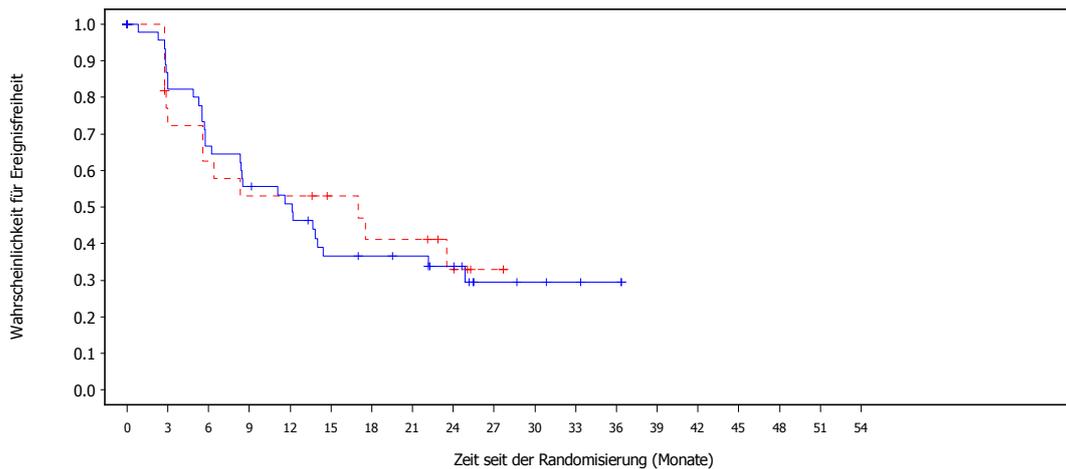
40	27	21	17	16	16	13	13	9	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
20	18	15	13	10	8	8	8	7	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ctesubpr\_v3.sas gctesubpr\_v3eaj 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 2.3.4.10 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Einstellung zur Krankheit/Behandlung Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung for 1st line treatment outcome (IVRS)=PR  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



— Olaparib + bevacizumab      - - - Placebo + bevacizumab

Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

49	38	30	25	22	15	14	13	10	4	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
26	16	13	11	11	9	7	7	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

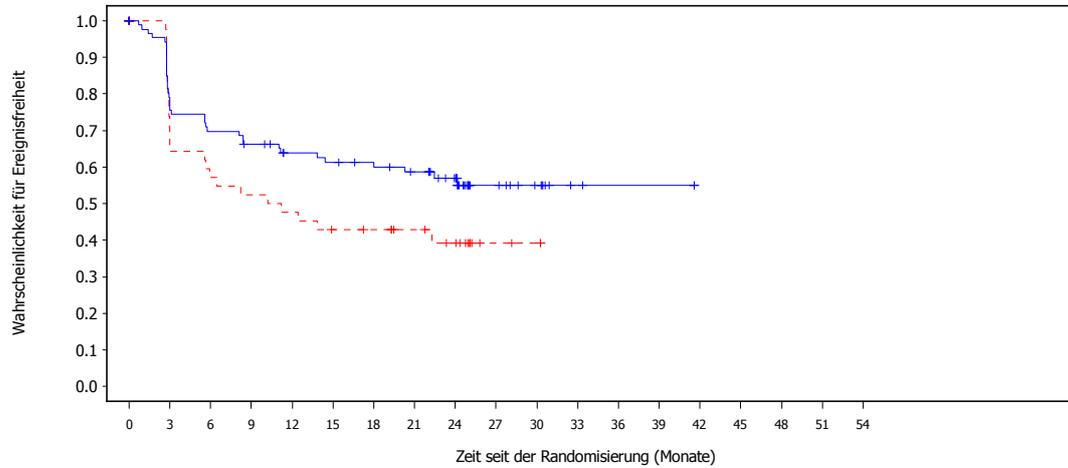
Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ctesubpr\_v3.sas gctesubpr\_v3eaj 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 2.3.4.11 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Einstellung zur Krankheit/Behandlung Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung for 1st line treatment outcome (eCRF)=NED [PDS]  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



— Olaparib + bevacizumab    - - - Placebo + bevacizumab

Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

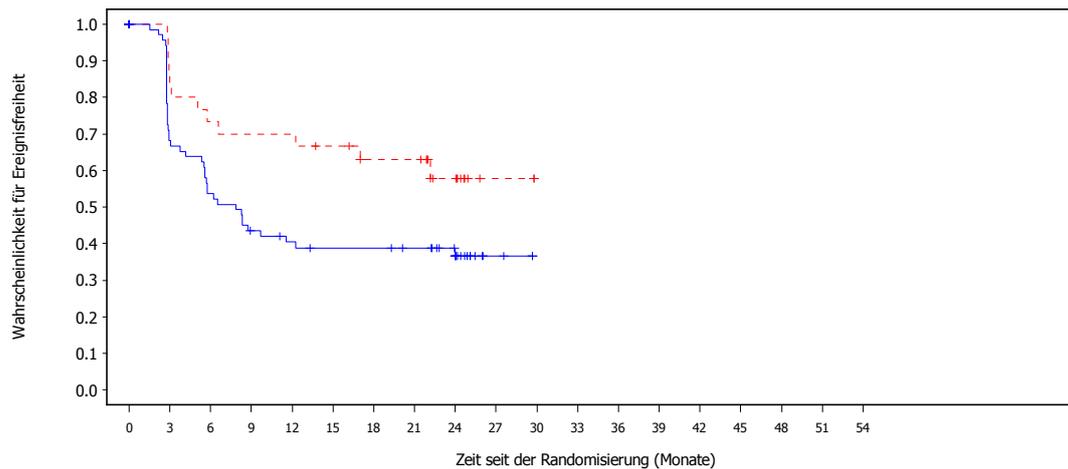
89	67	60	56	50	48	46	42	34	13	8	2	1	1	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
47	30	24	22	20	17	16	13	10	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ctesubpr\_v3.sas gctesubpr\_v3eal 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 2.3.4.12 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Einstellung zur Krankheit/Behandlung Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung for 1st line treatment outcome (eCRF)=NED/CR [IDS]  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



— Olaparib + bevacizumab    - - - Placebo + bevacizumab

Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

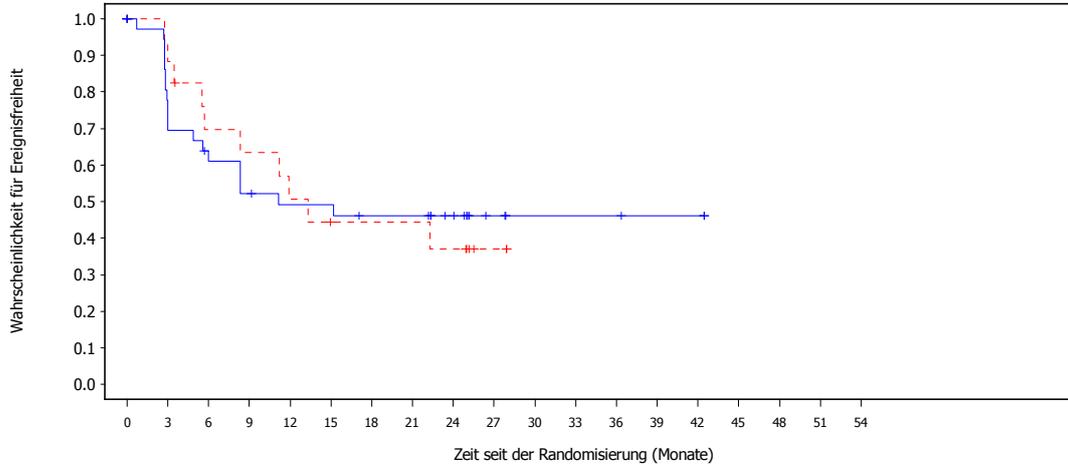
74	47	37	29	26	24	24	22	14	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
32	26	22	21	21	19	16	16	9	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ctesubpr\_v3.sas gctesubpr\_v3eal 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 2.3.4.13 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Einstellung zur Krankheit/Behandlung Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung for 1st line treatment outcome (eCRF)=NED/CR [Chemo]  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



— Olaparib + bevacizumab      - - - Placebo + bevacizumab

---

Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

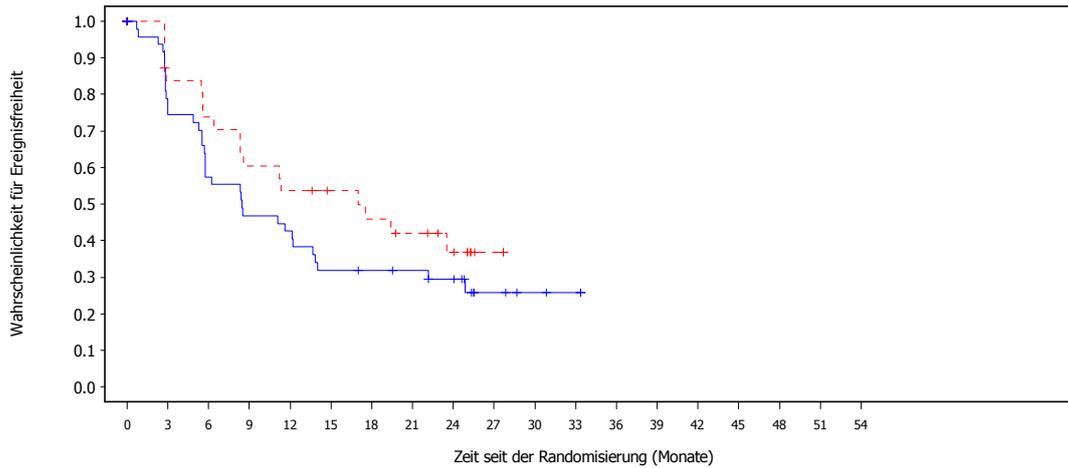
39	26	22	18	16	16	14	14	10	4	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
18	16	11	10	8	6	6	6	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gctesubpr\_v3eam 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 2.3.4.14 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Einstellung zur Krankheit/Behandlung Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung for 1st line treatment outcome (eCRF)=PR  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



— Olaparib + bevacizumab      - - - Placebo + bevacizumab

---

Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

50	36	27	22	20	15	14	13	11	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
34	25	22	18	16	14	12	10	7	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

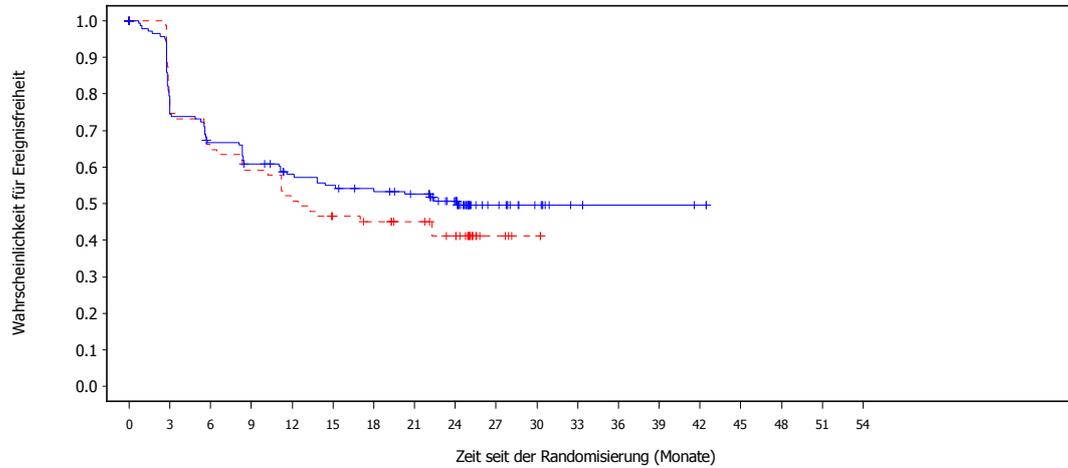
Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gctesubpr\_v3eam 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 2.3.4.15 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Einstellung zur Krankheit/Behandlung Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung for Zeitpunkt der Debulking-Operation=Primär  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



— Olaparib + bevacizumab    - - - Placebo + bevacizumab

Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

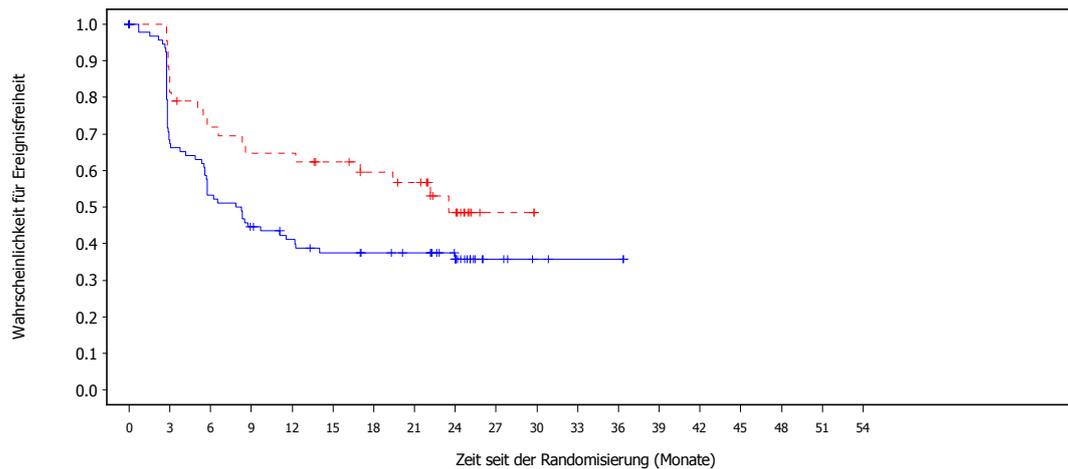
146	109	93	84	76	72	69	64	51	18	10	4	2	2	1	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
79	56	46	42	36	31	29	25	20	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ctesubpr\_v3.sas gctesubpr\_v3eao 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 2.3.4.16 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Einstellung zur Krankheit/Behandlung Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung for Zeitpunkt der Debulking-Operation=Intervall  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



— Olaparib + bevacizumab    - - - Placebo + bevacizumab

Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

99	62	49	40	35	31	29	27	18	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
45	37	30	27	27	24	21	19	11	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ctesubpr\_v3.sas gctesubpr\_v3eap 25NOV2020:12:08 khcs324

**Anhang 4-G19.2: Vergleich der Gruppenunterschiede mittels MMRM**

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 4

Table 2.6.4.1 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Abdominal/gastrointestinal (mixed model for repeated measures) – average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
1st line treatment outcome (IVRS)								
NED [PDS]	82	19,00 (17,543)	3,54 ( 1,303)	42	22,30 (15,047)	6,19 ( 1,909)	-2,65 [ -7,233; 1,932]	0,2545
Hedges' g SMD							-0,22 [ -0,593; 0,153]	0,2483
NED/CR [IDS]	61	22,19 (18,596)	1,08 ( 1,718)	34	16,34 (16,193)	1,50 ( 2,438)	-0,41 [ -6,376; 5,547]	0,8903
Hedges' g SMD							-0,03 [ -0,449; 0,389]	0,8885
NED/CR [Chemo]	37	25,78 (21,435)	0,65 ( 2,351)	20	21,94 (16,664)	3,56 ( 3,503)	-2,92 [-11,436; 5,600]	0,4932
Hedges' g SMD							-0,19 [ -0,740; 0,351]	0,4841
PR	41	15,28 (12,678)	6,82 ( 1,960)	23	18,89 (20,534)	1,89 ( 2,789)	4,93 [ -1,914; 11,769]	0,1543
Hedges' g SMD							0,38 [ -0,136; 0,894]	0,1494
Int. p-Wert								0,2893
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)								
tBRCAm	131	22,21 (18,743)	2,61 ( 1,130)	58	17,95 (15,334)	2,42 ( 1,777)	0,19 [ -3,973; 4,354]	0,9282
Hedges' g SMD							0,01 [ -0,295; 0,324]	0,9270
nicht tBRCAm	90	17,57 (16,532)	3,54 ( 1,331)	61	21,71 (18,003)	5,39 ( 1,710)	-1,85 [ -6,149; 2,447]	0,3957
Hedges' g SMD							-0,14 [ -0,468; 0,183]	0,3908
Int. p-Wert								0,8051
1st line treatment outcome (eCRF)								
NED [PDS]	80	20,83 (19,242)	2,83 ( 1,376)	41	22,38 (15,040)	4,88 ( 1,979)	-2,05 [ -6,827; 2,724]	0,3966
Hedges' g SMD							-0,16 [ -0,541; 0,213]	0,3939
NED/CR [IDS]	60	18,76 (15,845)	2,89 ( 1,643)	29	15,86 (16,354)	1,66 ( 2,524)	1,22 [ -4,778; 7,225]	0,6860
Hedges' g SMD							0,09 [ -0,350; 0,537]	0,6803
NED/CR [Chemo]	34	23,97 (19,742)	1,83 ( 2,486)	17	23,20 (22,069)	4,07 ( 4,060)	-2,24 [-11,911; 7,425]	0,6413
Hedges' g SMD							-0,14 [ -0,728; 0,438]	0,6267
PR	44	18,66 (17,551)	3,74 ( 1,773)	31	17,89 (15,855)	3,90 ( 2,271)	-0,17 [ -5,924; 5,591]	0,9541
Hedges' g SMD							-0,01 [ -0,473; 0,446]	0,9539
Int. p-Wert								0,5023

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p&lt;0.05.

root/cdar/d081/\_ient/ar/ient\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrmsubpr\_v3ba 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 4

Table 2.6.4.1 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Abdominal/gastrointestinal (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)								
tBRCAm	128	22,01 (18,878)	2,79 ( 1,140)	59	17,93 (15,202)	2,45 ( 1,757)	0,34 [ -3,797; 4,486]	0,8698
Hedges' g SMD							0,03 [ -0,282; 0,335]	0,8677
nicht tBRCAm	93	18,00 (16,490)	3,20 ( 1,309)	60	21,80 (18,143)	5,39 ( 1,723)	-2,19 [ -6,474; 2,103]	0,3154
Hedges' g SMD							-0,17 [ -0,494; 0,157]	0,3099
Int. p-Wert								0,6610
Alter [Jahre]								
<65 Jahre	162	20,65 (18,012)	3,00 ( 1,020)	89	21,70 (15,707)	3,89 ( 1,449)	-0,89 [ -4,380; 2,605]	0,6172
Hedges' g SMD							-0,07 [ -0,326; 0,192]	0,6124
>=65 Jahre	59	NC	NC	30	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC
FIGO Stadium								
III	158	21,50 (18,996)	2,41 ( 1,051)	83	21,61 (18,123)	3,32 ( 1,512)	-0,92 [ -4,543; 2,713]	0,6197
Hedges' g SMD							-0,07 [ -0,334; 0,198]	0,6158
IV	63	17,38 (14,881)	4,51 ( 1,477)	36	15,90 (12,556)	6,16 ( 2,219)	-1,65 [ -6,946; 3,647]	0,5377
Hedges' g SMD							-0,13 [ -0,543; 0,277]	0,5253
Int. p-Wert								0,9716
Region								
Europa	212	20,69 (18,108)	2,90 ( 0,885)	113	20,34 (17,028)	4,24 ( 1,284)	-1,33 [ -4,402; 1,734]	0,3928
Hedges' g SMD							-0,10 [ -0,330; 0,127]	0,3851
Japan	9	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC

ECOG-PS-Status

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.  
 [b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.  
 Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.  
 SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrmsubpr\_v3ba 25NOV2020:12:36 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 4

Table 2.6.4.1 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Abdominal/gastrointestinal (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
(0) Normale Aktivität	163	19,53 (17,461)	4,28 ( 1,007)	91	19,39 (17,005)	4,62 ( 1,388)	-0,34 [ -3,716; 3,037]	0,8432
Hedges' g SMD							-0,03 [ -0,283; 0,230]	0,8422
(1) Eingeschränkte Aktivität	54	23,10 (19,692)	-1,17 ( 1,654)	28	21,47 (16,274)	1,87 ( 2,608)	-3,04 [ -9,184; 3,113]	0,3286
Hedges' g SMD							-0,24 [ -0,694; 0,222]	0,3122
Int. p-Wert								0,9793
Baseline CA-125-Wert								
<=ULN	196	20,01 (18,202)	2,72 ( 0,897)	106	19,99 (17,054)	4,01 ( 1,288)	-1,29 [ -4,381; 1,798]	0,4113
Hedges' g SMD							-0,10 [ -0,337; 0,136]	0,4045
>ULN	25	NC	NC	13	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC
Histologisches Grading								
High grade	221	20,32 (17,983)	2,98 ( 0,856)	119	19,88 (16,791)	4,02 ( 1,228)	-1,04 [ -3,981; 1,907]	0,4889
Hedges' g SMD							-0,08 [ -0,303; 0,143]	0,4828
Int. p-Wert								ID
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP								
Tumorrest	143	19,97 (17,691)	2,83 ( 1,057)	71	19,95 (15,867)	4,20 ( 1,565)	-1,37 [ -5,097; 2,351]	0,4680
Hedges' g SMD							-0,11 [ -0,391; 0,178]	0,4627
Kein Tumorrest	71	21,44 (19,298)	2,85 ( 1,570)	40	19,94 (17,918)	3,24 ( 2,230)	-0,38 [ -5,799; 5,037]	0,8892
Hedges' g SMD							-0,03 [ -0,415; 0,360]	0,8876
Int. p-Wert								0,4787
Zeitpunkt der Debulking-Operation								
Primär	131	20,54 (18,855)	3,63 ( 1,082)	70	21,16 (14,958)	4,86 ( 1,531)	-1,23 [ -4,932; 2,467]	0,5120

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.  
 [b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.  
 Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.  
 SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrmsubpr\_v3ba 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 4 von 4

Table 2.6.4.1 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Abdominal/gastrointestinal (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n [a]	Ausgangswert MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n [a]	Ausgangswert MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Hedges' g SMD								
Intervall	83	20,32 (17,250)	1,80 ( 1,480)	41	17,89 (18,993)	1,89 ( 2,257)	-0,10 [ -0,388; 0,192]	0,5085
Hedges' g SMD								
Int. p-Wert							-0,09 [ -5,441; 5,267]	0,9743
							-0,01 [ -0,380; 0,368]	0,9738
								0,2218
Myriad tBRCA-Status								
tBRCAm	137	22,03 (18,847)	1,89 ( 1,080)	67	19,10 (16,246)	2,05 ( 1,621)	-0,16 [ -4,006; 3,686]	0,9346
Hedges' g SMD								
nicht tBRCAm	84	17,55 (16,204)	4,88 ( 1,403)	52	20,88 (17,577)	6,28 ( 1,873)	-0,01 [ -0,305; 0,280]	0,9336
Hedges' g SMD								
Int. p-Wert							-1,40 [ -6,041; 3,239]	0,5511
							-0,11 [ -0,452; 0,240]	0,5473
								0,7304
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status								
sBRCAm	18	17,10 (18,290)	-3,13 ( 2,384)	6	25,74 (13,433)	3,08 ( 4,181)	-6,20 [ -16,338; 3,931]	0,2161
Hedges' g SMD								
gBRCAm	57	21,07 (16,314)	4,73 ( 1,542)	27	18,44 (16,447)	1,74 ( 2,455)	-0,59 [ -1,532; 0,351]	0,2191
Hedges' g SMD								
Nicht BRCAm	37	15,98 (13,350)	6,08 ( 1,783)	22	17,93 (17,563)	10,63 ( 2,485)	3,00 [ -2,778; 8,771]	0,3048
Hedges' g SMD								
Int. p-Wert							0,25 [ -0,212; 0,707]	0,2917
							-4,55 [ -10,695; 1,586]	0,1429
							-0,40 [ -0,936; 0,130]	0,1384
								0,1879

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3ba 25NOV2020:12:36 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 4

Table 2.6.4.2 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Körperbild (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n [a]	Ausgangswert MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n [a]	Ausgangswert MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
1st line treatment outcome (IVRS)								
NED [PDS]	81	40,33 (30,942)	-12,32 ( 2,181)	42	42,46 (32,552)	-5,14 ( 3,140)	-7,18 [ -14,757; 0,400]	0,0632
Hedges' g SMD								
NED/CR [IDS]	61	41,53 (29,443)	-8,13 ( 2,784)	34	37,75 (37,674)	-11,64 ( 3,987)	-0,36 [ -0,734; 0,017]	0,0610
Hedges' g SMD								
NED/CR [Chemo]	36	42,59 (35,061)	-9,29 ( 3,170)	20	28,33 (30,156)	-7,31 ( 4,627)	3,51 [ -6,163; 13,184]	0,4724
Hedges' g SMD								
PR	41	29,27 (31,794)	-4,40 ( 3,646)	22	43,94 (31,933)	-4,92 ( 5,637)	0,16 [ -0,264; 0,576]	0,4661
Hedges' g SMD								
Int. p-Wert							-1,98 [ -13,387; 9,430]	0,7281
							-0,10 [ -0,646; 0,448]	0,7216
							0,51 [ -13,223; 14,248]	0,9404
							0,02 [ -0,497; 0,539]	0,9376
								0,0834
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)								
tBRCAm	131	41,35 (31,170)	-8,93 ( 1,763)	57	35,67 (31,409)	-7,72 ( 2,825)	-1,21 [ -7,782; 5,368]	0,7176
Hedges' g SMD								
nicht tBRCAm	88	35,42 (31,945)	-9,82 ( 2,093)	61	42,08 (35,565)	-8,75 ( 2,616)	-0,06 [ -0,370; 0,253]	0,7122
Hedges' g SMD								
Int. p-Wert							-1,06 [ -7,714; 5,590]	0,7527
							-0,05 [ -0,380; 0,274]	0,7508
								0,9023
1st line treatment outcome (eCRF)								
NED [PDS]	79	41,98 (32,671)	-11,82 ( 2,195)	41	42,28 (32,935)	-6,62 ( 3,123)	-5,20 [ -12,769; 2,364]	0,1758
Hedges' g SMD								
NED/CR [IDS]	60	39,72 (29,287)	-9,06 ( 2,710)	29	31,61 (35,731)	-10,77 ( 4,225)	-0,26 [ -0,641; 0,116]	0,1741
Hedges' g SMD								
NED/CR [Chemo]	33	36,87 (34,550)	-7,58 ( 3,316)	17	31,37 (35,786)	-4,44 ( 5,118)	1,71 [ -8,293; 11,713]	0,7345
Hedges' g SMD								
PR	44	32,58 (30,701)	-5,55 ( 3,335)	30	45,56 (31,237)	-8,64 ( 4,393)	0,08 [ -0,365; 0,522]	0,7284
Hedges' g SMD								
Int. p-Wert							-3,14 [ -15,592; 9,308]	0,6113
							-0,16 [ -0,743; 0,429]	0,6006
							3,10 [ -8,106; 14,298]	0,5824
							0,13 [ -0,331; 0,598]	0,5728
								0,3305

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3bb 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 4

Table 2.6.4.2 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Körperbild (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)								
tBRCAm	128	41,93 (31,232)	-9,01 ( 1,796)	58	35,06 (31,482)	-7,42 ( 2,822)	-1,59 [ -8,199; 5,019]	0,6356
Hedges' g SMD							-0,08 [ -0,387; 0,234]	0,6289
nicht tBRCAm	91	34,80 (31,686)	-9,67 ( 2,041)	60	42,78 (35,437)	-8,86 ( 2,621)	-0,81 [ -7,414; 5,791]	0,8083
Hedges' g SMD							-0,04 [ -0,367; 0,285]	0,8064
Int. p-Wert								0,9983
Alter [Jahre]								
<65 Jahre	161	40,79 (31,397)	-8,49 ( 1,637)	89	39,51 (32,893)	-7,90 ( 2,317)	-0,59 [ -6,183; 4,996]	0,8345
Hedges' g SMD							-0,03 [ -0,287; 0,231]	0,8324
>=65 Jahre	58	33,91 (31,679)	-10,47 ( 2,194)	29	37,36 (36,367)	-9,92 ( 3,337)	-0,54 [ -8,493; 7,405]	0,8920
Hedges' g SMD							-0,03 [ -0,477; 0,414]	0,8900
Int. p-Wert								0,5069
FIGO Stadium								
III	156	41,56 (31,820)	-9,50 ( 1,586)	82	38,01 (34,174)	-9,40 ( 2,276)	-0,10 [ -5,572; 5,364]	0,9700
Hedges' g SMD							-0,01 [ -0,273; 0,262]	0,9697
IV	63	32,54 (30,147)	-7,08 ( 2,804)	36	41,20 (32,729)	-6,34 ( 4,146)	-0,74 [ -10,726; 9,247]	0,8833
Hedges' g SMD							-0,03 [ -0,441; 0,378]	0,8799
Int. p-Wert								0,9241
Region								
Europa	211	39,89 (31,630)	-9,71 ( 1,389)	112	39,29 (33,992)	-9,11 ( 2,023)	-0,60 [ -5,427; 4,230]	0,8074
Hedges' g SMD							-0,03 [ -0,258; 0,200]	0,8042
Japan	8	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3bb 25NOV2020:12:36 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 4

Table 2.6.4.2 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Körperbild (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
ECOG-PS-Status								
(0) Normale Aktivität	162	37,55 (30,086)	-7,83 ( 1,607)	90	37,22 (33,244)	-6,62 ( 2,229)	-1,21 [ -6,625; 4,205]	0,6600
Hedges' g SMD							-0,06 [ -0,316; 0,199]	0,6576
Eingeschränkte Aktivität	53	43,40 (35,707)	-11,23 ( 2,636)	28	44,64 (34,858)	-15,13 ( 3,981)	3,89 [ -5,608; 13,398]	0,4172
Hedges' g SMD							0,19 [ -0,265; 0,653]	0,4066
Int. p-Wert								0,5597
Baseline CA-125-Wert								
<=ULN	194	39,78 (31,605)	-9,65 ( 1,407)	105	39,84 (34,398)	-8,07 ( 2,015)	-1,59 [ -6,422; 3,251]	0,5192
Hedges' g SMD							-0,08 [ -0,317; 0,158]	0,5133
>ULN	25	NC	NC	13	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC
Histologisches Grading								
High grade	219	38,96 (31,546)	-9,12 ( 1,363)	118	38,98 (33,633)	-8,38 ( 1,953)	-0,74 [ -5,430; 3,941]	0,7549
Hedges' g SMD							-0,04 [ -0,260; 0,188]	0,7516
Int. p-Wert								ID
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP								
Tumorest	142	41,43 (30,989)	-10,61 ( 1,712)	71	38,03 (34,061)	-7,57 ( 2,520)	-3,04 [ -9,053; 2,963]	0,3188
Hedges' g SMD							-0,15 [ -0,432; 0,139]	0,3134
Kein Tumorest	70	36,19 (32,473)	-7,12 ( 2,375)	40	40,83 (33,536)	-8,24 ( 3,330)	1,11 [ -7,016; 9,244]	0,7862
Hedges' g SMD							0,05 [ -0,334; 0,443]	0,7835
Int. p-Wert								0,5050

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3bb 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 4 von 4

Table 2.6.4.2 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Körperbild (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert	Veränderung	n	Ausgangswert	Veränderung	MWD [95%-KI]	p-Wert
	[a]	MW (SD) [b]	MW (SE)	[a]	MW (SD) [b]	MW (SE)		
Zeitpunkt der Debulking-Operation								
Primär	130	39,62 (32,633)	-10,79 ( 1,724)	70	40,24 (32,039)	-6,40 ( 2,416)	-4,38 [-10,238; 1,475]	0,1417
Hedges' g SMD							-0,22 [-0,511; 0,072]	0,1392
Intervall	82	39,84 (29,832)	-7,49 ( 2,340)	41	36,99 (36,801)	-10,58 ( 3,587)	3,09 [-5,404; 11,581]	0,4726
Hedges' g SMD							0,14 [-0,234; 0,516]	0,4621
Int. p-Wert								0,0746
Myriad tBRCA-Status								
tBRCAm	137	40,88 (31,634)	-9,39 ( 1,755)	66	36,87 (32,491)	-8,40 ( 2,675)	-0,99 [-7,298; 5,323]	0,7579
Hedges' g SMD							-0,05 [-0,341; 0,247]	0,7538
nicht tBRCAm	82	35,77 (31,331)	-8,88 ( 2,124)	52	41,67 (35,162)	-8,04 ( 2,779)	-0,84 [-7,787; 6,112]	0,8118
Hedges' g SMD							-0,04 [-0,390; 0,305]	0,8101
Int. p-Wert								0,8718
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status								
sBRCAm	18	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
gBRCAm	57	37,72 (31,580)	-1,59 ( 2,742)	27	38,89 (31,009)	-9,26 ( 4,314)	7,66 [-2,505; 17,829]	0,1376
Hedges' g SMD							0,36 [-0,104; 0,818]	0,1291
Nicht BRCAm	35	41,43 (31,408)	-10,72 ( 3,334)	22	40,15 (35,134)	-9,59 ( 4,449)	-1,13 [-12,298; 10,041]	0,8400
Hedges' g SMD							-0,06 [-0,589; 0,478]	0,8393
Int. p-Wert								0,6300

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3bc 25NOV2020:12:36 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 4

Table 2.6.4.3 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Nebenwirkungen der Chemotherapie (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert	Veränderung	n	Ausgangswert	Veränderung	MWD [95%-KI]	p-Wert
	[a]	MW (SD) [b]	MW (SE)	[a]	MW (SD) [b]	MW (SE)		
1st line treatment outcome (IVRS)								
NED [PDS]	82	26,42 (16,176)	-4,56 ( 1,167)	42	26,55 (21,224)	-3,02 ( 1,717)	-1,55 [-5,657; 2,563]	0,4576
Hedges' g SMD							-0,14 [-0,515; 0,229]	0,4520
NED/CR [IDS]	61	25,25 (20,408)	-1,00 ( 1,561)	34	23,14 (14,609)	-2,17 ( 2,202)	1,16 [-4,204; 6,529]	0,6679
Hedges' g SMD							0,09 [-0,327; 0,512]	0,6647
NED/CR [Chemo]	37	26,82 (21,783)	-1,80 ( 2,431)	20	20,67 (13,663)	-2,46 ( 3,500)	0,66 [-7,940; 9,257]	0,8785
Hedges' g SMD							0,04 [-0,501; 0,587]	0,8768
PR	41	23,10 (18,968)	-0,02 ( 1,610)	22	24,32 (13,827)	1,42 ( 2,402)	-1,44 [-7,254; 4,370]	0,6202
Hedges' g SMD							-0,13 [-0,652; 0,385]	0,6131
Int. p-Wert								0,8218
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)								
tBRCAm	131	27,11 (18,425)	-3,02 ( 1,105)	57	21,61 (14,198)	-1,77 ( 1,764)	-1,25 [-5,376; 2,877]	0,5509
Hedges' g SMD							-0,10 [-0,408; 0,214]	0,5418
nicht tBRCAm	90	23,28 (19,289)	-1,83 ( 1,116)	61	26,53 (18,970)	-2,04 ( 1,439)	0,21 [-3,394; 3,821]	0,9070
Hedges' g SMD							0,02 [-0,305; 0,345]	0,9060
Int. p-Wert								0,2883
1st line treatment outcome (eCRF)								
NED [PDS]	80	28,61 (18,254)	-5,45 ( 1,217)	41	26,22 (21,689)	-3,49 ( 1,759)	-1,95 [-6,194; 2,287]	0,3636
Hedges' g SMD							-0,18 [-0,553; 0,201]	0,3597
NED/CR [IDS]	60	23,22 (19,810)	-1,68 ( 1,522)	29	22,53 (14,520)	-1,34 ( 2,353)	-0,33 [-5,906; 5,241]	0,9059
Hedges' g SMD							-0,03 [-0,471; 0,416]	0,9040
NED/CR [Chemo]	34	25,00 (19,249)	-2,21 ( 2,508)	17	25,10 (13,023)	-3,45 ( 3,852)	1,24 [-8,021; 10,503]	0,7884
Hedges' g SMD							0,08 [-0,501; 0,664]	0,7847
PR	44	24,10 (18,580)	2,51 ( 1,573)	30	22,28 (14,118)	1,02 ( 2,081)	1,49 [-3,725; 6,706]	0,5700
Hedges' g SMD							0,14 [-0,328; 0,601]	0,5657
Int. p-Wert								0,5529

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3bc 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 4

Table 2.6.4.3 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Nebenwirkungen der Chemotherapie (mixed model for repeated measures) - average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)								
tBRCAm	128	27,27 (18,533)	-2,97 ( 1,119)	58	21,81 (14,157)	-1,70 ( 1,749)	-1,27 [ -5,385; 2,850]	0,5444
Hedges' g SMD							-0,10 [ -0,408; 0,212]	0,5358
nicht tBRCAm	93	23,17 (19,082)	-1,97 ( 1,096)	60	26,42 (19,109)	-2,03 ( 1,450)	0,06 [ -3,543; 3,659]	0,9747
Hedges' g SMD							0,01 [ -0,319; 0,330]	0,9744
Int. p-Wert								0,2910
Alter [Jahre]								
<65 Jahre	162	26,47 (18,922)	-3,09 ( 0,975)	88	24,89 (17,461)	-3,05 ( 1,392)	-0,04 [ -3,388; 3,310]	0,9816
Hedges' g SMD							0,00 [ -0,263; 0,256]	0,9814
>=65 Jahre	59	23,00 (18,506)	-0,64 ( 1,296)	30	22,00 (15,403)	0,70 ( 1,960)	-1,35 [ -6,028; 3,336]	0,5686
Hedges' g SMD							-0,13 [ -0,570; 0,309]	0,5609
Int. p-Wert								0,8819
FIGO Stadium								
III	158	27,27 (19,953)	-2,58 ( 0,967)	83	25,34 (17,842)	-3,09 ( 1,391)	0,51 [ -2,835; 3,848]	0,7657
Hedges' g SMD							0,04 [ -0,225; 0,307]	0,7630
IV	63	21,22 (14,959)	-1,79 ( 1,428)	35	21,33 (14,444)	0,27 ( 2,159)	-2,05 [ -7,193; 3,090]	0,4301
Hedges' g SMD							-0,17 [ -0,585; 0,242]	0,4166
Int. p-Wert								0,1306
Region								
Europa	212	26,10 (18,908)	-2,66 ( 0,819)	112	24,73 (17,017)	-1,80 ( 1,198)	-0,86 [ -3,718; 1,994]	0,5532
Hedges' g SMD							-0,07 [ -0,300; 0,158]	0,5461
Japan	9	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3bc 25NOV2020:12:36 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 4

Table 2.6.4.3 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Nebenwirkungen der Chemotherapie (mixed model for repeated measures) - average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
ECOG-PS-Status								
(0) Normale Aktivität	163	23,92 (16,657)	-1,62 ( 0,840)	90	22,96 (17,275)	-1,41 ( 1,172)	-0,21 [ -3,045; 2,635]	0,8868
Hedges' g SMD							-0,02 [ -0,276; 0,239]	0,8859
(1) Eingeschränkte Aktivität	54	30,27 (24,020)	-5,55 ( 2,008)	28	27,98 (15,512)	-3,51 ( 3,061)	-2,04 [ -9,325; 5,250]	0,5797
Hedges' g SMD							-0,13 [ -0,589; 0,325]	0,5704
Int. p-Wert								0,8108
Baseline CA-125-Wert								
<=ULN	196	25,55 (18,846)	-3,03 ( 0,839)	105	25,11 (17,381)	-1,96 ( 1,212)	-1,08 [ -3,977; 1,825]	0,4660
Hedges' g SMD							-0,09 [ -0,327; 0,148]	0,4592
>ULN	25	NC	NC	13	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC
Histologisches Grading								
High grade	221	25,55 (18,833)	-2,44 ( 0,794)	118	24,15 (16,945)	-1,96 ( 1,147)	-0,48 [ -3,229; 2,263]	0,7295
Hedges' g SMD							-0,04 [ -0,264; 0,183]	0,7255
Int. p-Wert								ID
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP								
Tumorrest	143	26,12 (18,916)	-3,92 ( 0,934)	71	24,72 (18,881)	-2,71 ( 1,386)	-1,21 [ -4,509; 2,084]	0,4693
Hedges' g SMD							-0,11 [ -0,391; 0,178]	0,4635
Kein Tumorrest	71	25,45 (19,233)	0,35 ( 1,514)	40	22,38 (13,418)	-0,77 ( 2,149)	1,11 [ -4,105; 6,334]	0,6729
Hedges' g SMD							0,08 [ -0,303; 0,472]	0,6684
Int. p-Wert								0,2232

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3bc 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 4 von 4

Table 2.6.4.3 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Nebenwirkungen der Chemotherapie (mixed model for repeated measures) - average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert	Veränderung	n	Ausgangswert	Veränderung	MWD [95%-KI]	p-Wert
	[a]	MW (SD) [b]	MW (SE)	[a]	MW (SD) [b]	MW (SE)		
Zeitpunkt der Debulking-Operation								
Primär	131	26,48 (18,379)	-3,87 ( 1,005)	70	24,90 (18,706)	-2,35 ( 1,426)	-1,52 [ -4,967; 1,919]	0,3837
Hedges' g SMD							-0,13 [ -0,421; 0,160]	0,3792
Intervall	83	24,98 (19,969)	-0,29 ( 1,371)	41	22,11 (13,939)	-1,60 ( 2,094)	1,31 [ -3,649; 6,270]	0,6019
Hedges' g SMD							0,10 [ -0,273; 0,476]	0,5941
Int. p-Wert								0,3886
Myriad tBRCA-Status								
tBRCAm	137	26,60 (18,200)	-3,21 ( 1,059)	66	23,41 (15,690)	-2,22 ( 1,602)	-0,99 [ -4,782; 2,806]	0,6081
Hedges' g SMD							-0,08 [ -0,372; 0,216]	0,6021
nicht tBRCAm	84	23,83 (19,813)	-1,43 ( 1,181)	52	25,10 (18,528)	-1,50 ( 1,592)	0,06 [ -3,863; 3,986]	0,9752
Hedges' g SMD							0,01 [ -0,340; 0,351]	0,9750
Int. p-Wert								0,4032
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status								
sBRCAm	18	20,74 (16,151)	0,52 ( 2,352)	6	12,22 ( 7,794)	-1,93 ( 4,229)	2,45 [ -7,777; 12,681]	0,6224
Hedges' g SMD							0,24 [ -0,692; 1,162]	0,6190
gBRCAm	57	27,37 (18,969)	0,32 ( 1,907)	26	21,03 (12,464)	-1,70 ( 3,001)	2,01 [ -5,095; 9,121]	0,5747
Hedges' g SMD							0,14 [ -0,328; 0,600]	0,5664
Nicht BRCAm	37	25,00 (22,845)	-2,16 ( 1,614)	22	24,09 (21,527)	-0,06 ( 2,332)	-2,10 [ -7,792; 3,591]	0,4635
Hedges' g SMD							-0,20 [ -0,731; 0,327]	0,4543
Int. p-Wert								0,8042

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3bc 25NOV2020:12:36 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 4

Table 2.6.4.4 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Einstellung zur Krankheit/Behandlung (mixed model for repeated measures) - average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert	Veränderung	n	Ausgangswert	Veränderung	MWD [95%-KI]	p-Wert
	[a]	MW (SD) [b]	MW (SE)	[a]	MW (SD) [b]	MW (SE)		
1st line treatment outcome (IVRS)								
NED [PDS]	81	59,60 (26,102)	-16,58 ( 1,796)	42	59,26 (26,307)	-12,70 ( 2,616)	-3,88 [ -10,163; 2,400]	0,2236
Hedges' g SMD							-0,23 [ -0,609; 0,139]	0,2186
NED/CR [IDS]	60	51,76 (29,795)	-8,45 ( 2,510)	34	52,78 (29,659)	-14,46 ( 3,510)	6,01 [ -2,560; 14,588]	0,1668
Hedges' g SMD							0,30 [ -0,122; 0,724]	0,1631
NED/CR [Chemo]	36	58,02 (28,497)	-9,22 ( 3,182)	20	50,00 (24,845)	-13,63 ( 4,690)	4,41 [ -7,073; 15,893]	0,4434
Hedges' g SMD							0,22 [ -0,328; 0,768]	0,4318
PR	40	55,28 (24,844)	-14,10 ( 3,094)	22	63,64 (24,829)	-6,25 ( 4,720)	-7,84 [ -19,274; 3,584]	0,1735
Hedges' g SMD							-0,38 [ -0,903; 0,147]	0,1582
Int. p-Wert								0,0489*
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)								
tBRCAm	131	58,52 (26,939)	-12,57 ( 1,590)	57	55,26 (26,858)	-14,54 ( 2,550)	1,97 [ -3,960; 7,904]	0,5127
Hedges' g SMD							0,11 [ -0,205; 0,417]	0,5042
nicht tBRCAm	86	53,10 (27,818)	-13,10 ( 1,850)	61	57,92 (27,150)	-11,19 ( 2,358)	-1,91 [ -7,844; 4,022]	0,5251
Hedges' g SMD							-0,11 [ -0,436; 0,221]	0,5210
Int. p-Wert								0,6449
1st line treatment outcome (eCRF)								
NED [PDS]	79	61,11 (26,998)	-15,63 ( 1,890)	41	57,99 (26,030)	-11,94 ( 2,706)	-3,69 [ -10,235; 2,847]	0,2657
Hedges' g SMD							-0,22 [ -0,594; 0,162]	0,2628
NED/CR [IDS]	59	52,07 (29,450)	-9,57 ( 2,557)	29	49,81 (29,639)	-13,38 ( 3,882)	3,81 [ -5,430; 13,053]	0,4144
Hedges' g SMD							0,19 [ -0,257; 0,634]	0,4072
NED/CR [Chemo]	33	54,55 (27,828)	-10,25 ( 3,349)	17	51,63 (24,514)	-9,11 ( 5,241)	-1,14 [ -13,786; 11,504]	0,8560
Hedges' g SMD							-0,06 [ -0,641; 0,529]	0,8513
PR	43	55,56 (24,488)	-11,09 ( 2,816)	30	62,78 (25,360)	-13,93 ( 3,747)	2,83 [ -6,588; 12,253]	0,5498
Hedges' g SMD							0,14 [ -0,322; 0,612]	0,5428
Int. p-Wert								0,3316

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3bd 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 4

Table 2.6.4.4 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Einstellung zur Krankheit/Behandlung (mixed model for repeated measures) - average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)								
tBRCAm	128	58,51 (27,100)	-12,09 ( 1,604)	58	54,89 (26,777)	-14,90 ( 2,523)	2,81 [ -3,093; 8,715]	0,3488
Hedges' g SMD							0,15 [ -0,159; 0,462]	0,3394
nicht tBRCAm	89	53,31 (27,584)	-13,80 ( 1,811)	60	58,33 (27,188)	-10,83 ( 2,373)	-2,97 [ -8,883; 2,935]	0,3214
Hedges' g SMD							-0,17 [ -0,496; 0,160]	0,3155
Int. p-Wert								0,3589
Alter [Jahre]								
<65 Jahre	160	57,99 (25,869)	-12,30 ( 1,417)	89	58,05 (26,232)	-14,16 ( 2,019)	1,85 [ -3,008; 6,712]	0,4536
Hedges' g SMD							0,10 [ -0,159; 0,360]	0,4466
>=65 Jahre	57	51,85 (30,956)	-13,26 ( 2,270)	29	52,30 (29,002)	-11,40 ( 3,452)	-1,86 [ -10,087; 6,375]	0,6548
Hedges' g SMD							-0,10 [ -0,552; 0,343]	0,6476
Int. p-Wert								0,7172
FIGO Stadium								
III	154	56,85 (28,355)	-13,15 ( 1,469)	82	56,23 (28,306)	-14,04 ( 2,102)	0,89 [ -4,166; 5,941]	0,7296
Hedges' g SMD							0,05 [ -0,220; 0,316]	0,7267
IV	63	55,20 (24,923)	-11,83 ( 1,913)	36	57,56 (23,836)	-13,26 ( 3,109)	1,43 [ -5,830; 8,680]	0,6971
Hedges' g SMD							0,09 [ -0,324; 0,495]	0,6822
Int. p-Wert								0,7150
Region								
Europa	209	57,10 (27,406)	-12,89 ( 1,239)	112	57,39 (26,974)	-13,14 ( 1,815)	0,25 [ -4,077; 4,570]	0,9107
Hedges' g SMD							0,01 [ -0,216; 0,243]	0,9089
Japan	8	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrmsubpr\_v3bd 25NOV2020:12:36 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 4

Table 2.6.4.4 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Einstellung zur Krankheit/Behandlung (mixed model for repeated measures) - average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
ECOG-PS-Status								
(0) Normale Aktivität	161	54,76 (26,534)	-11,64 ( 1,420)	90	56,05 (27,979)	-11,29 ( 1,975)	-0,35 [ -5,136; 4,446]	0,8872
Hedges' g SMD							-0,02 [ -0,277; 0,239]	0,8862
(1) Eingeschränkte Aktivität	52	61,86 (28,626)	-16,06 ( 2,351)	28	58,53 (23,594)	-21,30 ( 3,745)	5,25 [ -3,547; 14,040]	0,2388
Hedges' g SMD							0,29 [ -0,173; 0,750]	0,2204
Int. p-Wert								0,2736
Baseline CA-125-Wert								
<=ULN	192	56,48 (27,537)	-12,77 ( 1,270)	105	55,93 (26,468)	-12,39 ( 1,828)	-0,38 [ -4,760; 4,001]	0,8648
Hedges' g SMD							-0,02 [ -0,259; 0,217]	0,8626
>ULN	25	NC	NC	13	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC
Histologisches Grading								
High grade	217	56,37 (27,356)	-12,66 ( 1,203)	118	56,64 (26,927)	-13,31 ( 1,736)	0,65 [ -3,506; 4,803]	0,7589
Hedges' g SMD							0,04 [ -0,188; 0,260]	0,7549
Int. p-Wert								ID
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP								
Tumorest	141	57,05 (28,218)	-13,49 ( 1,492)	71	55,24 (27,997)	-13,01 ( 2,205)	-0,48 [ -5,731; 4,769]	0,8569
Hedges' g SMD							-0,03 [ -0,312; 0,259]	0,8550
Kein Tumorest	69	57,33 (25,892)	-11,76 ( 2,269)	40	59,44 (25,387)	-13,28 ( 3,229)	1,52 [ -6,324; 9,359]	0,7016
Hedges' g SMD							0,08 [ -0,312; 0,467]	0,6965
Int. p-Wert								0,4759

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrmsubpr\_v3bd 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 4 von 4

Table 2.6.4.4 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Einstellung zur Krankheit/Behandlung (mixed model for repeated measures) - average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Zeitpunkt der Debulking-Operation								
Primär	129	59,04 (26,869)	-15,18 ( 1,531)	70	58,65 (24,712)	-12,68 ( 2,162)	-2,50 [ -7,721; 2,729]	0,3473
Hedges' g SMD							-0,14 [ -0,432; 0,150]	0,3428
Intervall	81	54,12 (28,161)	-9,44 ( 2,090)	41	53,52 (30,675)	-13,91 ( 3,153)	4,47 [ -3,023; 11,961]	0,2399
Hedges' g SMD							0,23 [ -0,146; 0,607]	0,2309
Int. p-Wert								0,1525
Myriad tBRCA-Status								
tBRCAm	137	57,50 (26,683)	-12,11 ( 1,539)	66	54,63 (27,034)	-14,58 ( 2,353)	2,47 [ -3,077; 8,016]	0,3810
Hedges' g SMD							0,13 [ -0,160; 0,428]	0,3720
nicht tBRCAm	80	54,44 (28,539)	-13,90 ( 1,946)	52	59,19 (26,833)	-11,26 ( 2,584)	-2,63 [ -9,041; 3,773]	0,4173
Hedges' g SMD							-0,15 [ -0,496; 0,203]	0,4119
Int. p-Wert								0,3788
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status								
sBRCAm	18	55,56 (24,403)	-12,35 ( 3,061)	6	53,70 (30,157)	-18,77 ( 5,576)	6,43 [ -6,871; 19,724]	0,3268
Hedges' g SMD							0,47 [ -0,463; 1,408]	0,3225
gBRCAm	57	56,14 (27,752)	-8,94 ( 2,342)	27	59,47 (27,598)	-15,71 ( 3,702)	6,77 [ -1,967; 15,502]	0,1270
Hedges' g SMD							0,37 [ -0,093; 0,830]	0,1174
Nicht BRCAm	33	55,89 (31,240)	-16,58 ( 2,611)	22	52,53 (30,895)	-10,64 ( 3,570)	-5,94 [ -14,845; 2,964]	0,1861
Hedges' g SMD							-0,37 [ -0,917; 0,172]	0,1797
Int. p-Wert								0,1321

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrmsubpr\_v3bd 25NOV2020:12:36 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 4

Table 2.6.4.5 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Hormonell (mixed model for repeated measures) - average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
1st line treatment outcome (IVRS)								
NED [PDS]	81	31,89 (32,829)	-6,22 ( 2,087)	42	33,33 (31,666)	-0,66 ( 3,037)	-5,55 [ -12,849; 1,741]	0,1344
Hedges' g SMD							-0,29 [ -0,664; 0,085]	0,1303
NED/CR [IDS]	61	25,41 (30,823)	1,52 ( 2,374)	33	17,68 (30,029)	-1,84 ( 3,400)	3,35 [ -4,923; 11,630]	0,4230
Hedges' g SMD							0,18 [ -0,248; 0,600]	0,4161
NED/CR [Chemo]	37	17,57 (25,137)	-2,78 ( 3,015)	20	25,83 (26,752)	1,54 ( 4,231)	-4,32 [ -14,778; 6,130]	0,4108
Hedges' g SMD							-0,23 [ -0,776; 0,316]	0,4088
PR	41	NC	NC	22	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								0,5161
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)								
tBRCAm	131	26,46 (29,226)	-2,21 ( 1,637)	56	29,17 (31,342)	-0,52 ( 2,624)	-1,68 [ -7,787; 4,418]	0,5867
Hedges' g SMD							-0,09 [ -0,401; 0,225]	0,5806
nicht tBRCAm	89	24,53 (30,679)	-3,53 ( 1,903)	61	24,04 (30,961)	0,27 ( 2,405)	-3,80 [ -9,857; 2,263]	0,2176
Hedges' g SMD							-0,21 [ -0,533; 0,120]	0,2153
Int. p-Wert								0,9983
1st line treatment outcome (eCRF)								
NED [PDS]	79	32,28 (32,395)	-6,86 ( 2,144)	41	33,33 (32,059)	-0,20 ( 3,064)	-6,66 [ -14,066; 0,749]	0,0776
Hedges' g SMD							-0,34 [ -0,724; 0,036]	0,0761
NED/CR [IDS]	60	23,33 (30,097)	2,35 ( 2,322)	28	12,50 (25,909)	-0,04 ( 3,631)	2,39 [ -6,258; 11,040]	0,5839
Hedges' g SMD							0,13 [ -0,320; 0,578]	0,5735
NED/CR [Chemo]	34	NC	NC	17	NC	NC	NC	NC
PR	44	NC	NC	30	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								0,3251
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)								
tBRCAm	128	26,95 (29,365)	-2,25 ( 1,670)	57	30,12 (31,879)	-0,34 ( 2,622)	-1,91 [ -8,046; 4,225]	0,5398

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrmsubpr\_v3be 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 4

Table 2.6.4.5 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Hormonell (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Hedges' g SMD nicht tBRCAM	92	23,91 (30,393)	-3,43 (1,844)	60	23,06 (30,236)	0,09 (2,393)	-0,10 [-0,411; 0,213]	0,5335
Hedges' g SMD							-3,53 [-9,495; 2,445]	0,2451
Int. p-Wert							-0,19 [-0,521; 0,131]	0,2421
								0,8439
Alter [Jahre]								
<65 Jahre	162	29,84 (31,218)	-2,59 (1,543)	88	31,82 (31,928)	-0,78 (2,208)	-1,81 [-7,110; 3,500]	0,5034
Hedges' g SMD							-0,09 [-0,350; 0,170]	0,4975
>=65 Jahre	58	14,08 (21,585)	-2,84 (1,511)	29	10,34 (22,009)	-0,28 (2,252)	-2,56 [-7,972; 2,860]	0,3506
Hedges' g SMD							-0,22 [-0,663; 0,231]	0,3430
Int. p-Wert								0,9803
FIGO Stadium								
III	157	25,69 (28,836)	-2,99 (1,504)	81	27,16 (32,323)	0,49 (2,181)	-3,48 [-8,701; 1,743]	0,1907
Hedges' g SMD							-0,18 [-0,450; 0,087]	0,1857
IV	63	25,66 (32,216)	-2,75 (2,065)	36	25,00 (28,591)	-3,71 (2,986)	0,96 [-6,245; 8,168]	0,7918
Hedges' g SMD							0,06 [-0,353; 0,466]	0,7878
Int. p-Wert								0,5197
Region								
Europa	211	26,30 (30,155)	-2,88 (1,281)	111	27,78 (31,409)	-0,41 (1,866)	-2,46 [-6,915; 1,993]	0,2778
Hedges' g SMD							-0,13 [-0,359; 0,101]	0,2704
Japan	9	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC
ECOG-PS-Status								
(0) Normale	163	28,22 (31,824)	-4,63 (1,468)	90	25,74 (30,309)	-1,49 (2,034)	-3,15 [-8,091; 1,798]	0,2113
Aktivität								
Hedges' g SMD							-0,17 [-0,423; 0,092]	0,2081

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3be 25NOV2020:12:36 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 4

Table 2.6.4.5 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Hormonell (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
(I) Eingeschränkte Aktivität	53	18,55 (21,844)	2,89 (2,284)	27	29,01 (34,154)	1,46 (3,587)	1,43 [-7,050; 9,917]	0,7377
Hedges' g SMD							0,08 [-0,382; 0,546]	0,7290
Int. p-Wert								0,4544
Baseline CA-125-Wert								
<=ULN	195	25,38 (29,666)	-2,74 (1,312)	104	27,40 (31,410)	-0,54 (1,891)	-2,20 [-6,731; 2,328]	0,3396
Hedges' g SMD							-0,12 [-0,356; 0,121]	0,3329
>ULN	25	NC	NC	13	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC
Histologisches Grading								
High grade	220	25,68 (29,768)	-2,78 (1,234)	117	26,50 (31,115)	-0,40 (1,777)	-2,38 [-6,637; 1,873]	0,2716
Hedges' g SMD							-0,13 [-0,352; 0,097]	0,2652
Int. p-Wert								ID
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP								
Tumorrest	142	27,82 (31,556)	-3,01 (1,549)	70	24,52 (31,177)	-0,12 (2,307)	-2,89 [-8,372; 2,596]	0,3004
Hedges' g SMD							-0,15 [-0,440; 0,133]	0,2937
Kein Tumorrest	71	22,30 (27,013)	-2,41 (2,183)	40	28,33 (29,284)	-0,72 (3,054)	-1,69 [-9,145; 5,765]	0,6541
Hedges' g SMD							-0,09 [-0,477; 0,298]	0,6505
Int. p-Wert								0,7386
Zeitpunkt der Debulking-Operation								
Primär	130	26,54 (30,689)	-5,05 (1,647)	70	30,48 (30,026)	0,53 (2,306)	-5,59 [-11,177; 0,003]	0,0501
Hedges' g SMD							-0,29 [-0,586; -0,002]	0,0488*
Intervall	83	25,10 (29,491)	0,68 (1,965)	40	17,92 (29,811)	-0,61 (3,022)	1,30 [-5,871; 8,462]	0,7211
Hedges' g SMD							0,07 [-0,307; 0,448]	0,7149

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3be 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 4 von 4

Table 2.6.4.5 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Hormonell (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt		p-Wert
	n	Ausgangswert	Veränderung	n	Ausgangswert	Veränderung	MWD [95%-KI]		
	[a]	MW (SD) [b]	MW (SE)	[a]	MW (SD) [b]	MW (SE)			
Int. p-Wert									0,3429
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	137	26,16 (29,275)	-2,91 ( 1,588)	65	29,74 (32,741)	-1,08 ( 2,419)	-1,84 [ -7,547; 3,870]		0,5262
Hedges' g SMD							-0,10 [ -0,392; 0,198]		0,5199
nicht tBRCAm	83	24,90 (30,729)	-2,40 ( 1,977)	52	22,44 (28,751)	0,88 ( 2,608)	-3,28 [ -9,753; 3,195]		0,3183
Hedges' g SMD							-0,18 [ -0,525; 0,169]		0,3152
Int. p-Wert									0,9017
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	18	NC	NC	5	NC	NC	NC	NC	NC
gBRCAm	57	27,78 (27,877)	5,23 ( 2,655)	27	24,69 (30,791)	2,74 ( 4,196)	2,49 [ -7,431; 12,410]		0,6188
Hedges' g SMD							0,12 [ -0,339; 0,578]		0,6089
Nicht BRCAm	36	25,00 (28,031)	-1,65 ( 2,614)	22	18,94 (24,825)	-0,25 ( 3,660)	-1,41 [ -10,454; 7,639]		0,7565
Hedges' g SMD							-0,09 [ -0,616; 0,445]		0,7524
Int. p-Wert									0,8212

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrmsubpr\_v3be 25NOV2020:12:36 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 4

Table 2.6.4.6 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Periphere Neuropathie (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt		p-Wert
	n	Ausgangswert	Veränderung	n	Ausgangswert	Veränderung	MWD [95%-KI]		
	[a]	MW (SD) [b]	MW (SE)	[a]	MW (SD) [b]	MW (SE)			
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	82	50,00 (35,331)	-20,55 ( 2,544)	42	50,79 (31,441)	-21,63 ( 3,694)	1,08 [ -7,800; 9,955]		0,8105
Hedges' g SMD							0,05 [ -0,326; 0,418]		0,8089
NED/CR [IDS]	61	36,61 (35,332)	-12,50 ( 2,170)	34	39,22 (37,128)	-12,62 ( 3,038)	0,11 [ -7,345; 7,570]		0,9761
Hedges' g SMD							0,01 [ -0,413; 0,426]		0,9758
NED/CR [Chemo]	37	38,74 (31,440)	-3,02 ( 3,066)	20	41,67 (38,805)	-11,63 ( 4,531)	8,61 [ -2,320; 19,530]		0,1200
Hedges' g SMD							0,44 [ -0,109; 0,992]		0,1159
PR	41	35,77 (31,964)	-7,53 ( 2,697)	22	43,94 (36,567)	-7,21 ( 4,358)	-0,32 [ -10,658; 10,021]		0,9509
Hedges' g SMD							-0,02 [ -0,535; 0,501]		0,9485
Int. p-Wert									0,9243
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	131	40,59 (34,536)	-11,13 ( 1,671)	57	36,26 (30,719)	-9,58 ( 2,668)	-1,55 [ -7,764; 4,667]		0,6235
Hedges' g SMD							-0,08 [ -0,390; 0,232]		0,6171
nicht tBRCAm	90	43,52 (34,501)	-17,01 ( 2,222)	61	52,46 (37,618)	-20,48 ( 2,852)	3,47 [ -3,696; 10,635]		0,3402
Hedges' g SMD							0,16 [ -0,166; 0,486]		0,3353
Int. p-Wert									0,2407
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	80	52,50 (34,890)	-20,40 ( 2,630)	41	47,97 (31,666)	-22,76 ( 3,763)	2,36 [ -6,736; 11,459]		0,6083
Hedges' g SMD							0,10 [ -0,278; 0,476]		0,6066
NED/CR [IDS]	60	35,00 (35,482)	-12,40 ( 2,214)	29	40,23 (37,932)	-10,73 ( 3,404)	-1,68 [ -9,807; 6,456]		0,6826
Hedges' g SMD							-0,09 [ -0,538; 0,349]		0,6755
NED/CR [Chemo]	34	37,25 (30,168)	-4,07 ( 3,094)	17	52,94 (38,295)	-13,88 ( 5,067)	9,81 [ -2,170; 21,795]		0,1060
Hedges' g SMD							0,51 [ -0,083; 1,099]		0,0921
PR	44	35,98 (31,936)	-6,74 ( 2,587)	30	37,78 (34,722)	-9,14 ( 3,543)	2,40 [ -6,370; 11,162]		0,5867
Hedges' g SMD							0,13 [ -0,334; 0,596]		0,5804
Int. p-Wert									0,9337

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrmsubpr\_v3bf 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 4

Table 2.6.4.6 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Periphere Neuropathie (mixed model for repeated measures) - average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)								
tBRCAm	128	40,89 (34,801)	-10,87 ( 1,682)	58	36,21 (30,451)	-9,67 ( 2,631)	-1,20 [ -7,368; 4,966]	0,7011
Hedges' g SMD							-0,06 [ -0,372; 0,248]	0,6961
nicht tBRCAm	93	43,01 (34,167)	-17,25 ( 2,191)	60	52,78 (37,853)	-20,43 ( 2,882)	3,18 [ -3,999; 10,356]	0,3830
Hedges' g SMD							0,15 [ -0,179; 0,471]	0,3773
Int. p-Wert								0,3086
Alter [Jahre]								
<65 Jahre	162	38,48 (34,417)	-13,62 ( 1,509)	88	40,53 (34,072)	-14,21 ( 2,160)	0,60 [ -4,596; 5,789]	0,8212
Hedges' g SMD							0,03 [ -0,229; 0,290]	0,8187
>=65 Jahre	59	50,85 (33,250)	-12,54 ( 2,739)	30	56,67 (36,515)	-15,89 ( 4,020)	3,35 [ -6,319; 13,020]	0,4930
Hedges' g SMD							0,16 [ -0,285; 0,596]	0,4888
Int. p-Wert								0,5458
FIGO Stadium								
III	158	44,62 (35,556)	-13,93 ( 1,683)	83	47,99 (34,472)	-17,06 ( 2,407)	3,13 [ -2,662; 8,915]	0,2884
Hedges' g SMD							0,15 [ -0,121; 0,411]	0,2838
IV	63	34,66 (30,717)	-11,64 ( 2,132)	35	36,67 (36,335)	-9,52 ( 3,339)	-2,12 [ -9,988; 5,745]	0,5935
Hedges' g SMD							-0,12 [ -0,531; 0,296]	0,5790
Int. p-Wert								0,1740
Region								
Europa	212	42,30 (34,815)	-13,55 ( 1,384)	112	44,64 (36,019)	-14,18 ( 2,010)	0,63 [ -4,173; 5,433]	0,7965
Hedges' g SMD							0,03 [ -0,198; 0,260]	0,7934
Japan	9	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3bf 25NOV2020:12:36 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 4

Table 2.6.4.6 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Periphere Neuropathie (mixed model for repeated measures) - average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
ECOG-PS-Status								
(0) Normale Aktivität	163	41,31 (33,709)	-12,72 ( 1,579)	90	39,81 (34,682)	-14,07 ( 2,182)	1,36 [ -3,949; 6,661]	0,6150
Hedges' g SMD							0,07 [ -0,191; 0,324]	0,6130
Eingeschränkte Aktivität (1)	54	42,59 (36,725)	-16,10 ( 2,673)	28	60,12 (33,129)	-15,71 ( 4,353)	-0,38 [ -10,669; 9,905]	0,9414
Hedges' g SMD							-0,02 [ -0,475; 0,438]	0,9380
Int. p-Wert								0,9244
Baseline CA-125-Wert								
<=ULN	196	41,50 (34,653)	-13,96 ( 1,428)	105	46,03 (34,863)	-14,53 ( 2,049)	0,58 [ -4,342; 5,493]	0,8181
Hedges' g SMD							0,03 [ -0,209; 0,265]	0,8156
>ULN	25	NC	NC	13	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC
Histologisches Grading								
High grade	221	41,78 (34,474)	-13,38 ( 1,345)	118	44,63 (35,263)	-14,71 ( 1,933)	1,33 [ -3,308; 5,961]	0,5738
Hedges' g SMD							0,07 [ -0,158; 0,289]	0,5686
Int. p-Wert								ID
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP								
Tumorrest	143	44,64 (36,019)	-17,49 ( 1,758)	71	45,54 (34,728)	-18,06 ( 2,589)	0,57 [ -5,602; 6,740]	0,8559
Hedges' g SMD							0,03 [ -0,258; 0,311]	0,8544
Kein Tumorrest	71	38,50 (31,319)	-5,32 ( 2,096)	40	42,50 (37,544)	-10,48 ( 2,978)	5,16 [ -2,052; 12,381]	0,1588
Hedges' g SMD							0,28 [ -0,106; 0,673]	0,1535
Int. p-Wert								0,8333

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3bf 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 4 von 4

Table 2.6.4.6 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Periphere Neuropathie (mixed model for repeated measures) - average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Zeitpunkt der Debulking-Operation								
Primär	131	48,85 (33,791)	-15,91 ( 1,928)	70	48,10 (35,160)	-17,02 ( 2,705)	1,11 [ -5,437; 7,663]	0,7380
Hedges' g SMD							0,05 [ -0,240; 0,340]	0,7367
Intervall	83	32,73 (33,682)	-9,14 ( 1,874)	41	38,21 (35,987)	-10,44 ( 2,858)	1,30 [ -5,503; 8,099]	0,7059
Hedges' g SMD							0,07 [ -0,301; 0,448]	0,6993
Int. p-Wert								0,7796
Myriad tBRCA-Status								
tBRCAm	137	39,17 (35,274)	-11,04 ( 1,624)	66	41,41 (33,492)	-11,17 ( 2,457)	0,13 [ -5,673; 5,942]	0,9637
Hedges' g SMD							0,01 [ -0,287; 0,301]	0,9631
nicht tBRCAm	84	46,03 (32,891)	-17,76 ( 2,356)	52	48,72 (37,318)	-20,63 ( 3,168)	2,87 [ -4,943; 10,673]	0,4693
Hedges' g SMD							0,13 [ -0,217; 0,475]	0,4650
Int. p-Wert								0,7921
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status								
sBRCAm	18	25,93 (30,903)	-10,22 ( 3,393)	6	30,56 (37,143)	-0,72 ( 6,089)	-9,49 [ -24,008; 5,022]	0,1881
Hedges' g SMD							-0,63 [ -1,576; 0,313]	0,1900
gBRCAm	57	36,26 (34,521)	-11,84 ( 2,270)	26	35,90 (25,251)	-13,38 ( 3,681)	1,54 [ -7,095; 10,166]	0,7236
Hedges' g SMD							0,09 [ -0,378; 0,550]	0,7159
Nicht BRCAm	37	41,44 (32,778)	-18,30 ( 2,936)	22	43,18 (33,594)	-20,40 ( 4,183)	2,10 [ -8,162; 12,362]	0,6811
Hedges' g SMD							0,11 [ -0,416; 0,640]	0,6781
Int. p-Wert								0,6334

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3bf 25NOV2020:12:36 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 4

Table 2.6.4.7 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Weitere Einzelpunkte (mixed model for repeated measures) - average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
1st line treatment outcome (IVRS)								
NED [PDS]	81	25,99 (25,985)	-10,97 ( 1,068)	42	28,57 (25,021)	-14,26 ( 1,593)	3,29 [ -0,510; 7,088]	0,0891
Hedges' g SMD							0,33 [ -0,043; 0,707]	0,0831
NED/CR [IDS]	61	19,40 (18,782)	-4,92 ( 1,516)	34	24,51 (25,093)	-12,74 ( 2,150)	7,82 [ 2,567; 13,075]	0,0040*
Hedges' g SMD							0,64 [ 0,212; 1,071]	0,0034*
NED/CR [Chemo]	37	27,33 (21,769)	-13,29 ( 1,742)	20	32,50 (24,830)	-18,35 ( 2,626)	5,06 [ -1,284; 11,397]	0,1154
Hedges' g SMD							0,45 [ -0,098; 1,004]	0,1069
PR	41	24,12 (20,179)	-7,58 ( 1,935)	23	28,26 (28,521)	-9,39 ( 2,874)	1,80 [ -5,132; 8,740]	0,6033
Hedges' g SMD							0,14 [ -0,373; 0,649]	0,5965
Int. p-Wert								0,2171
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)								
tBRCAm	130	24,55 (22,582)	-8,32 ( 0,993)	58	26,39 (24,655)	-13,16 ( 1,585)	4,84 [ 1,150; 8,529]	0,0104*
Hedges' g SMD							0,42 [ 0,105; 0,730]	0,0089*
nicht tBRCAm	90	23,30 (22,408)	-10,47 ( 1,154)	61	29,55 (26,440)	-13,83 ( 1,510)	3,36 [ -0,414; 7,139]	0,0806
Hedges' g SMD							0,30 [ -0,031; 0,623]	0,0757
Int. p-Wert								0,6830
1st line treatment outcome (eCRF)								
NED [PDS]	79	27,92 (26,509)	-11,86 ( 1,076)	41	27,37 (25,020)	-15,07 ( 1,577)	3,21 [ -0,574; 6,990]	0,0956
Hedges' g SMD							0,33 [ -0,052; 0,707]	0,0912
NED/CR [IDS]	60	18,33 (18,184)	-4,47 ( 1,568)	29	22,70 (22,665)	-12,20 ( 2,396)	7,73 [ 2,024; 13,440]	0,0085*
Hedges' g SMD							0,62 [ 0,166; 1,072]	0,0074*
NED/CR [Chemo]	34	22,55 (17,986)	-9,89 ( 1,904)	17	35,78 (23,051)	-12,72 ( 3,216)	2,83 [ -4,805; 10,460]	0,4579
Hedges' g SMD							0,23 [ -0,349; 0,819]	0,4305
PR	44	25,88 (21,364)	-8,06 ( 1,969)	31	28,85 (29,777)	-14,25 ( 2,549)	6,19 [ -0,258; 12,646]	0,0596
Hedges' g SMD							0,45 [ -0,013; 0,918]	0,0566
Int. p-Wert								0,5887

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3bg 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 4

Table 2.6.4.7 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Weitere Einzelpunkte (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)								
tBRCAm	127	24,61 (22,804)	-8,12 ( 1,006)	59	26,13 (24,522)	-13,18 ( 1,575)	5,06 [ 1,370; 8,746]	0,0075*
Hedges' g SMD							0,43 [ 0,123; 0,747]	0,0063*
nicht tBRCAm	93	23,27 (22,101)	-10,70 ( 1,130)	60	29,86 (26,553)	-13,79 ( 1,514)	3,09 [ -0,665; 6,844]	0,1060
Hedges' g SMD							0,27 [ -0,052; 0,600]	0,0998
Int. p-Wert								0,5265
Alter [Jahre]								
<65 Jahre	162	22,36 (21,052)	-8,02 ( 0,829)	89	25,91 (24,489)	-13,52 ( 1,204)	5,50 [ 2,617; 8,386]	0,0002*
Hedges' g SMD							0,51 [ 0,243; 0,768]	0,0002*
>=65 Jahre	58	28,74 (25,637)	-12,96 ( 1,675)	30	34,26 (27,886)	-13,02 ( 2,482)	0,07 [ -5,905; 6,041]	0,9820
Hedges' g SMD							0,01 [ -0,436; 0,446]	0,9817
Int. p-Wert								0,0742
FIGO Stadium								
III	157	25,65 (23,972)	-11,04 ( 0,875)	83	31,16 (24,583)	-14,64 ( 1,263)	3,59 [ 0,562; 6,627]	0,0204*
Hedges' g SMD							0,32 [ 0,054; 0,589]	0,0186*
IV	63	20,02 (17,724)	-4,35 ( 1,573)	36	20,76 (26,523)	-10,24 ( 2,388)	5,89 [ 0,199; 11,577]	0,0427*
Hedges' g SMD							0,44 [ 0,029; 0,858]	0,0360*
Int. p-Wert								0,6977
Region								
Europa	211	24,28 (22,715)	-9,53 ( 0,768)	113	28,49 (25,864)	-13,51 ( 1,131)	3,98 [ 1,290; 6,677]	0,0039*
Hedges' g SMD							0,35 [ 0,116; 0,577]	0,0032*
Japan	9	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3bg 25NOV2020:12:36 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 4

Table 2.6.4.7 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Weitere Einzelpunkte (mixed model for repeated measures) - average over all visits Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
ECOG-PS-Status								
(0) Normale Aktivität	163	22,43 (21,480)	-8,10 ( 0,871)	91	26,62 (26,366)	-12,61 ( 1,216)	4,51 [ 1,560; 7,460]	0,0029*
Hedges' g SMD							0,40 [ 0,139; 0,657]	0,0026*
Eingeschränkte Aktivität (1)	53	28,88 (24,859)	-12,60 ( 1,531)	28	32,54 (22,425)	-13,34 ( 2,492)	0,74 [ -5,080; 6,556]	0,8014
Hedges' g SMD							0,06 [ -0,396; 0,520]	0,7924
Int. p-Wert								0,7608
Baseline CA-125-Wert								
<=ULN	195	23,23 (22,221)	-9,12 ( 0,771)	106	28,51 (25,647)	-13,12 ( 1,117)	4,00 [ 1,328; 6,677]	0,0035*
Hedges' g SMD							0,36 [ 0,124; 0,600]	0,0029*
>ULN	25	NC	NC	13	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC
Histologisches Grading								
High grade	220	24,04 (22,468)	-9,23 ( 0,745)	119	28,01 (25,527)	-13,36 ( 1,084)	4,13 [ 1,538; 6,718]	0,0019*
Hedges' g SMD							0,36 [ 0,139; 0,588]	0,0015*
Int. p-Wert								ID
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP								
Tumorest	142	23,83 (23,823)	-9,35 ( 0,879)	71	25,78 (24,020)	-13,80 ( 1,314)	4,45 [ 1,330; 7,565]	0,0054*
Hedges' g SMD							0,42 [ 0,128; 0,703]	0,0047*
Kein Tumorest	71	24,88 (20,138)	-9,10 ( 1,384)	40	30,76 (27,766)	-14,48 ( 2,029)	5,38 [ 0,493; 10,264]	0,0313*
Hedges' g SMD							0,44 [ 0,050; 0,834]	0,0272*
Int. p-Wert								0,8901

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3bg 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 4 von 4

Table 2.6.4.7 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-OV28 Symptomskala/Symptom: Weitere Einzelpunkte (mixed model for repeated measures) - average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Zeitpunkt der Debulking-Operation								
Primär	130	26,71 (24,274)	-11,70 ( 0,875)	70	29,01 (25,174)	-15,05 ( 1,265)	3,36 [ 0,323; 6,391]	0,0303*
Hedges' g SMD							0,33 [ 0,036; 0,620]	0,0278*
Intervall	83	20,21 (19,227)	-4,94 ( 1,325)	41	25,14 (25,969)	-12,71 ( 2,026)	7,77 [ 2,964; 12,571]	0,0018*
Hedges' g SMD							0,62 [ 0,241; 1,006]	0,0014*
Int. p-Wert								0,1624
Myriad tBRCA-Status								
tBRCAm	136	24,65 (22,502)	-9,41 ( 0,957)	67	28,73 (25,309)	-14,53 ( 1,458)	5,12 [ 1,678; 8,557]	0,0037*
Hedges' g SMD							0,45 [ 0,151; 0,742]	0,0031*
nicht tBRCAm	84	23,05 (22,512)	-8,92 ( 1,199)	52	27,08 (26,022)	-11,85 ( 1,636)	2,92 [ -1,098; 6,948]	0,1527
Hedges' g SMD							0,26 [ -0,090; 0,604]	0,1465
Int. p-Wert								0,8001
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status								
sBRCAm	17	14,71 (13,313)	-3,07 ( 1,967)	6	24,07 (22,884)	-7,72 ( 3,690)	4,66 [ -4,046; 13,360]	0,2789
Hedges' g SMD							0,54 [ -0,408; 1,484]	0,2650
gBRCAm	57	21,44 (22,529)	-5,12 ( 1,487)	27	27,98 (24,325)	-14,27 ( 2,361)	9,14 [ 3,575; 14,711]	0,0016*
Hedges' g SMD							0,78 [ 0,309; 1,257]	0,0012*
Nicht BRCAm	37	21,85 (22,578)	-5,28 ( 1,413)	22	20,83 (24,782)	-6,37 ( 2,020)	1,10 [ -3,872; 6,063]	0,6588
Hedges' g SMD							0,12 [ -0,407; 0,649]	0,6533
Int. p-Wert								0,1525

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p&lt;0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrmsubpr\_v3bg 25NOV2020:12:36 kvbv306

**Anhang 4-G20: Subgruppenanalysen: EQ-5D VAS****Anhang 4-G20.1: Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung**

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 2.4.3.1 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EQ-5D-5L Visuelle Analogskala (MID = 10) Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	47 (51,1)	13,8 [ 8,3; NE]	48	30 (62,5)	17,0 [ 8,5;27,8]	0,85	[0,54; 1,36]	0,5034
NED/CR [IDS]	74	49 (66,2)	11,1 [ 5,6;15,9]	38	19 (50,0)	14,7 [ 5,6; NE]	1,44	[0,86; 2,51]	0,1652
NED/CR [Chemo]	40	24 (60,0)	13,9 [ 5,6; NE]	20	14 (70,0)	10,0 [ 3,0;19,4]	0,84	[0,44; 1,66]	0,6023
PR	49	36 (73,5)	5,9 [ 3,0;13,7]	26	15 (57,7)	18,7 [ 2,9;24,9]	1,43	[0,80; 2,70]	0,2330
Interaktion p-Wert	0,3113								
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	89 (59,3)	11,5 [ 8,3;15,9]	65	36 (55,4)	15,4 [ 8,5; NE]	1,15	[0,79; 1,72]	0,4729
nicht tBRCAm	105	67 (63,8)	8,5 [ 5,7;13,9]	67	42 (62,7)	16,4 [ 5,6;21,9]	1,09	[0,74; 1,61]	0,6704
Interaktion p-Wert	0,8381								
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	48 (53,9)	13,6 [ 8,3; NE]	47	30 (63,8)	17,0 [ 8,3;24,1]	0,88	[0,56; 1,41]	0,5945
NED/CR [IDS]	74	49 (66,2)	11,1 [ 5,6;15,9]	32	16 (50,0)	12,1 [ 3,1; NE]	1,39	[0,81; 2,53]	0,2377
NED/CR [Chemo]	39	22 (56,4)	15,1 [ 5,6; NE]	18	11 (61,1)	10,3 [ 3,5; NE]	0,92	[0,45; 1,96]	0,8122
PR	50	36 (72,0)	6,0 [ 3,0;13,7]	34	21 (61,8)	14,7 [ 5,5;24,9]	1,34	[0,79; 2,33]	0,2871
Interaktion p-Wert	0,5097								
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	87 (59,2)	11,4 [ 8,3;18,0]	67	36 (53,7)	15,4 [ 8,5; NE]	1,18	[0,81; 1,77]	0,3924
nicht tBRCAm	108	69 (63,9)	9,3 [ 5,7;14,0]	65	42 (64,6)	16,4 [ 5,6;21,9]	1,04	[0,71; 1,54]	0,8237
Interaktion p-Wert	0,6556								
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	110 (59,5)	12,7 [ 8,4;15,9]	98	57 (58,2)	17,0 [ 9,6;24,9]	1,08	[0,79; 1,50]	0,6362
>=65 Jahre	70	46 (65,7)	8,4 [ 5,6;13,7]	34	21 (61,8)	14,7 [ 5,5;21,9]	1,12	[0,68; 1,92]	0,6605
Interaktion p-Wert	0,9024								

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3caa 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 2.4.3.1 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EQ-5D-5L Visuelle Analogskala (MID = 10) Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis				
		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	108 (59,3)	13,6 [ 8,4;16,6]	90	51 (56,7)	17,4 [ 9,9;27,8]	1,13	[0,82; 1,60]	0,4546
IV	73	48 (65,8)	7,9 [ 3,0;15,1]	42	27 (64,3)	9,6 [ 5,6;19,4]	1,04	[0,65; 1,68]	0,8804
Interaktion p-Wert									
0,7604									
<b>Region</b>									
Europa	245	151 (61,6)	11,1 [ 8,3;13,9]	126	75 (59,5)	15,4 [ 8,5;21,9]	1,08	[0,82; 1,43]	0,5863
Japan	10	5 (50,0)	13,9 [ 2,8; NE]	6	3 (50,0)	24,0 [ 2,9; NE]	1,36	[0,33; 6,65]	0,6681
Interaktion p-Wert									
0,7520									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	119 (62,6)	11,0 [ 7,9;13,8]	100	63 (63,0)	11,8 [ 7,9;19,9]	1,06	[0,78; 1,44]	0,7210
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	34 (55,7)	13,7 [ 6,0; NE]	31	14 (45,2)	21,9 [ 9,8; NE]	1,30	[0,71; 2,50]	0,4039
Interaktion p-Wert									
0,5589									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	136 (59,6)	12,1 [ 8,5;15,1]	118	67 (56,8)	17,4 [ 9,8;24,1]	1,11	[0,83; 1,49]	0,4959
>ULN	27	20 (74,1)	3,0 [ 2,9; 6,1]	14	11 (78,6)	9,6 [ 2,8;14,7]	1,06	[0,52; 2,29]	0,8760
Interaktion p-Wert									
0,9161									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	156 (61,2)	11,1 [ 8,3;13,9]	132	78 (59,1)	16,4 [ 9,6;21,9]	1,10	[0,84; 1,44]	0,5076
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	98 (59,0)	11,2 [ 8,3;15,9]	80	46 (57,5)	17,0 [ 8,3;24,1]	1,08	[0,77; 1,55]	0,6676
Kein Tumorrest	79	49 (62,0)	8,9 [ 5,7;19,2]	44	26 (59,1)	17,1 [ 8,1;24,9]	1,19	[0,75; 1,94]	0,4740

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3caa 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 2.4.3.1 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EQ-5D-5L Visuelle Analogskala (MID = 10) Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis				
		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
Interaktion p-Wert									
0,7503									
<b>Zeitpunkt der Debulking-Operation</b>									
Primär	146	82 (56,2)	12,1 [ 8,3;19,4]	79	47 (59,5)	17,0 [ 9,9;24,1]	1,00	[0,70; 1,44]	0,9818
Intervall	99	65 (65,7)	8,7 [ 5,6;15,6]	45	25 (55,6)	13,4 [ 5,7; NE]	1,31	[0,84; 2,12]	0,2417
Interaktion p-Wert									
0,3545									
<b>Myriad tBRCA-Status</b>									
tBRCAm	158	96 (60,8)	11,4 [ 8,3;15,6]	77	41 (53,2)	17,0 [ 9,6;28,7]	1,22	[0,85; 1,77]	0,2833
nicht tBRCAm	97	60 (61,9)	9,3 [ 5,7;17,5]	55	37 (67,3)	16,4 [ 5,6;19,9]	0,97	[0,64; 1,47]	0,8730
Interaktion p-Wert									
0,4097									
<b>sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status</b>									
sBRCAm	22	12 (54,5)	8,1 [ 2,8; NE]	7	4 (57,1)	12,6 [ 5,6; NE]	1,22	[0,42; 4,37]	0,7260
gBRCAm	66	39 (59,1)	13,8 [ 8,4;25,3]	31	17 (54,8)	23,5 [ 9,6; NE]	1,24	[0,71; 2,25]	0,4567
Nicht BRCAm	41	25 (61,0)	13,9 [ 5,7; NE]	22	17 (77,3)	7,7 [ 2,8;21,9]	0,69	[0,37; 1,29]	0,2382
Interaktion p-Wert									
0,3567									

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3caa 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 2.4.3.2 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EQ-5D-5L Visuelle Analogskala (MID = 7) Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%)		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%)		Mediane Zeit [95%-KI] [a]			
	n	der Patienten mit Ereignis		n	der Patienten mit Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	47 (51,1)	13,8 [ 8,3; NE]	48	30 (62,5)	17,0 [ 8,5;27,8]	0,86	[0,55; 1,37]	0,5156
NED/CR [IDS]	74	49 (66,2)	11,1 [ 5,6;15,9]	38	19 (50,0)	14,7 [ 5,6; NE]	1,44	[0,86; 2,51]	0,1658
NED/CR [Chemo]	40	24 (60,0)	13,9 [ 5,6; NE]	20	14 (70,0)	10,0 [ 3,0;19,4]	0,84	[0,44; 1,66]	0,6032
PR	49	36 (73,5)	5,9 [ 3,0;13,7]	26	15 (57,7)	18,7 [ 2,9;24,9]	1,43	[0,80; 2,70]	0,2326
Interaktion p-Wert									
0,3168									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	89 (59,3)	11,5 [ 8,3;15,9]	65	36 (55,4)	15,4 [ 8,5; NE]	1,15	[0,79; 1,72]	0,4724
nicht tBRCAm	105	67 (63,8)	8,5 [ 5,7;13,9]	67	42 (62,7)	16,4 [ 5,6;21,9]	1,09	[0,75; 1,62]	0,6553
Interaktion p-Wert									
0,8491									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	48 (53,9)	13,6 [ 8,3; NE]	47	30 (63,8)	17,0 [ 8,3;24,1]	0,89	[0,56; 1,41]	0,6076
NED/CR [IDS]	74	49 (66,2)	11,1 [ 5,6;15,9]	32	16 (50,0)	12,1 [ 3,1; NE]	1,39	[0,81; 2,53]	0,2386
NED/CR [Chemo]	39	22 (56,4)	15,1 [ 5,6; NE]	18	11 (61,1)	10,3 [ 3,5; NE]	0,91	[0,45; 1,96]	0,8111
PR	50	36 (72,0)	6,0 [ 3,0;13,7]	34	21 (61,8)	14,7 [ 5,5;24,9]	1,34	[0,79; 2,33]	0,2853
Interaktion p-Wert									
0,5159									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	87 (59,2)	11,4 [ 8,3;18,0]	67	36 (53,7)	15,4 [ 8,5; NE]	1,18	[0,81; 1,77]	0,3912
nicht tBRCAm	108	69 (63,9)	9,3 [ 5,7;14,0]	65	42 (64,6)	16,4 [ 5,6;21,9]	1,05	[0,72; 1,55]	0,8091
Interaktion p-Wert									
0,6641									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	110 (59,5)	12,7 [ 8,4;15,6]	98	57 (58,2)	17,0 [ 9,6;24,9]	1,08	[0,79; 1,50]	0,6265
>=65 Jahre	70	46 (65,7)	8,4 [ 5,6;13,7]	34	21 (61,8)	14,7 [ 5,5;21,9]	1,12	[0,68; 1,92]	0,6593
Interaktion p-Wert									
0,9069									

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3cab 25NOV2020:12:08 khcs324

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 2.4.3.2 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EQ-5D-5L Visuelle Analogskala (MID = 7) Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%)		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%)		Mediane Zeit [95%-KI] [a]			
	n	der Patienten mit Ereignis		n	der Patienten mit Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	108 (59,3)	13,6 [ 8,4;15,9]	90	51 (56,7)	17,4 [ 9,9;27,8]	1,14	[0,82; 1,60]	0,4470
IV	73	48 (65,8)	7,9 [ 3,0;15,1]	42	27 (64,3)	9,6 [ 5,6;19,4]	1,04	[0,65; 1,68]	0,8782
Interaktion p-Wert									
0,7565									
Region									
Europa	245	151 (61,6)	11,1 [ 8,3;13,9]	126	75 (59,5)	15,4 [ 8,5;21,9]	1,08	[0,82; 1,43]	0,5775
Japan	10	5 (50,0)	13,9 [ 2,8; NE]	6	3 (50,0)	24,0 [ 2,9; NE]	1,36	[0,33; 6,66]	0,6667
Interaktion p-Wert									
0,7525									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	119 (62,6)	11,0 [ 7,9;13,8]	100	63 (63,0)	11,8 [ 7,9;19,9]	1,06	[0,78; 1,45]	0,7125
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	34 (55,7)	13,7 [ 6,0; NE]	31	14 (45,2)	21,9 [ 9,8; NE]	1,30	[0,71; 2,50]	0,4011
Interaktion p-Wert									
0,5595									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	136 (59,6)	12,1 [ 8,5;14,5]	118	67 (56,8)	17,4 [ 9,8;24,1]	1,11	[0,83; 1,49]	0,4887
>ULN	27	20 (74,1)	3,0 [ 2,9; 6,1]	14	11 (78,6)	9,6 [ 2,8;14,7]	1,06	[0,52; 2,30]	0,8706
Interaktion p-Wert									
0,9178									
Histologisches Grading									
High grade	255	156 (61,2)	11,1 [ 8,3;13,9]	132	78 (59,1)	16,4 [ 9,6;21,9]	1,10	[0,84; 1,45]	0,4994
Interaktion p-Wert									
NC									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	98 (59,0)	11,2 [ 8,3;15,6]	80	46 (57,5)	17,0 [ 8,3;24,1]	1,08	[0,77; 1,55]	0,6577
Kein Tumorrest	79	49 (62,0)	8,9 [ 5,7;19,2]	44	26 (59,1)	17,1 [ 8,1;24,9]	1,19	[0,75; 1,94]	0,4728

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3cab 25NOV2020:12:08 khcs324

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 2.4.3.2 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of EQ-5D-5L Visuelle Analogskala (MID = 7) Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI]			
	n	Ereignis	(Monate) [a]	n	Ereignis	(Monate) [a]			
Interaktion p-Wert									0,7552
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	82 (56,2)	12,1 [ 8,3;19,3]	79	47 (59,5)	17,0 [ 9,9;24,1]	1,00	[0,70; 1,44]	0,9956
Intervall	99	65 (65,7)	8,7 [ 5,6;15,6]	45	25 (55,6)	13,4 [ 5,7; NE]	1,31	[0,84; 2,12]	0,2428
Interaktion p-Wert									0,3612
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	96 (60,8)	11,4 [ 8,3;15,6]	77	41 (53,2)	17,0 [ 9,6;28,7]	1,22	[0,85; 1,78]	0,2826
nicht tBRCAm	97	60 (61,9)	9,3 [ 5,7;14,0]	55	37 (67,3)	16,4 [ 5,6;19,9]	0,97	[0,65; 1,48]	0,8891
Interaktion p-Wert									0,4179
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	12 (54,5)	8,1 [ 2,8; NE]	7	4 (57,1)	12,6 [ 5,6; NE]	1,22	[0,43; 4,38]	0,7235
gBRCAm	66	39 (59,1)	13,8 [ 8,4;25,3]	31	17 (54,8)	23,5 [ 9,6; NE]	1,24	[0,71; 2,26]	0,4544
Nicht BRCAm	41	25 (61,0)	13,9 [ 5,7; NE]	22	17 (77,3)	7,7 [ 2,8;21,9]	0,69	[0,38; 1,31]	0,2508
Interaktion p-Wert									0,3678

Time to worsening is defined as time from randomisation until earliest clinically meaningful worsening. Patients who have not shown a clinically meaningful worsening or who cannot experience a worsening will be censored at last PRO assessment. Patients who died <168 days of last PRO assessment will be censored at death. Those with no evaluable baseline will be censored at randomisation.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, model includes treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubpr\_v3.sas gttsubpr\_v3cab 25NOV2020:12:08 khcs324

**Anhang 4-G20.2: Vergleich der Gruppenunterschiede mittels MMRM**

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 4

Table 2.7.4.1 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EQ-5D-5L Visuelle Analogskala (mixed model for repeated measures) – average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
1st line treatment outcome (IVRS)								
NED [PDS]	79	71,85 (18,295)	4,05 ( 1,151)	45	72,42 (13,814)	3,84 ( 1,586)	0,21 [ -3,670; 4,092]	0,9144
Hedges' g SMD							0,02 [ -0,346; 0,386]	0,9138
NED/CR [IDS]	62	72,87 (14,426)	-1,22 ( 1,597)	33	72,73 (15,314)	2,61 ( 2,245)	-3,83 [ -9,311; 1,654]	0,1685
Hedges' g SMD							-0,30 [ -0,724; 0,125]	0,1670
NED/CR [Chemo]	35	69,46 (15,942)	3,07 ( 1,965)	20	71,70 (12,749)	-0,09 ( 2,766)	3,16 [ -3,664; 9,978]	0,3568
Hedges' g SMD							0,26 [ -0,290; 0,813]	0,3527
PR	41	76,44 (15,864)	-1,37 ( 2,220)	23	72,17 (17,570)	-5,28 ( 3,238)	3,91 [ -3,973; 11,788]	0,3242
Hedges' g SMD							0,26 [ -0,250; 0,775]	0,3154
Int. p-Wert								0,2298
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)								
tBRCAm	128	70,83 (16,684)	2,00 ( 0,978)	60	71,92 (14,960)	2,50 ( 1,503)	-0,50 [ -4,042; 3,037]	0,7796
Hedges' g SMD							-0,04 [ -0,351; 0,262]	0,7761
nicht tBRCAm	89	75,20 (15,866)	0,93 ( 1,303)	61	72,75 (14,474)	-0,35 ( 1,624)	1,28 [ -2,847; 5,404]	0,5408
Hedges' g SMD							0,10 [ -0,224; 0,428]	0,5392
Int. p-Wert								0,6352
1st line treatment outcome (eCRF)								
NED [PDS]	77	70,86 (18,645)	4,21 ( 1,218)	44	72,48 (13,589)	3,58 ( 1,646)	0,63 [ -3,430; 4,688]	0,7595
Hedges' g SMD							0,06 [ -0,312; 0,428]	0,7590
NED/CR [IDS]	61	74,48 (15,443)	-0,91 ( 1,598)	28	72,68 (16,414)	1,90 ( 2,439)	-2,82 [ -8,627; 2,989]	0,3367
Hedges' g SMD							-0,22 [ -0,670; 0,227]	0,3331
NED/CR [Chemo]	32	70,81 (16,119)	2,57 ( 2,115)	17	71,41 (13,491)	-1,79 ( 3,151)	4,36 [ -3,296; 12,010]	0,2569
Hedges' g SMD							0,35 [ -0,245; 0,940]	0,2500
PR	44	74,86 (14,245)	-1,38 ( 1,947)	31	72,90 (15,640)	-2,27 ( 2,495)	0,89 [ -5,431; 7,212]	0,7794
Hedges' g SMD							0,07 [ -0,394; 0,526]	0,7781
Int. p-Wert								0,4238

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p&lt;0.05.

root/cdar/d081/\_ient/ar/ient\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrmsubpr\_v3ca 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 4

Table 2.7.4.1 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EQ-5D-5L Visuelle Analogskala (mixed model for repeated measures) - average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)								
tBRCAm	125	70,69 (16,783)	1,92 ( 0,994)	61	71,72 (14,913)	2,46 ( 1,497)	-0,54 [ -4,088; 3,008]	0,7643
Hedges' g SMD							-0,05 [ -0,354; 0,259]	0,7608
nicht tBRCAm	92	75,25 (15,716)	1,01 ( 1,268)	60	72,97 (14,500)	-0,21 ( 1,622)	1,22 [ -2,863; 5,293]	0,5565
Hedges' g SMD							0,10 [ -0,227; 0,424]	0,5545
Int. p-Wert								0,5441
Alter [Jahre]								
<65 Jahre	159	71,94 (17,201)	1,37 ( 0,923)	92	72,38 (14,446)	2,41 ( 1,269)	-1,04 [ -4,134; 2,053]	0,5081
Hedges' g SMD							-0,09 [ -0,345; 0,169]	0,5036
>=65 Jahre	58	74,48 (14,194)	1,77 ( 1,561)	29	72,21 (15,589)	-1,69 ( 2,288)	3,46 [ -2,055; 8,968]	0,2156
Hedges' g SMD							0,28 [ -0,163; 0,733]	0,2127
Int. p-Wert								0,3047
FIGO Stadium								
III	156	71,97 (16,804)	1,93 ( 0,920)	84	73,49 (14,576)	2,64 ( 1,295)	-0,71 [ -3,837; 2,426]	0,6575
Hedges' g SMD							-0,06 [ -0,326; 0,205]	0,6548
IV	61	74,28 (15,548)	0,40 ( 1,508)	37	69,73 (14,717)	-0,87 ( 2,117)	1,27 [ -3,909; 6,446]	0,6275
Hedges' g SMD							0,10 [ -0,306; 0,512]	0,6209
Int. p-Wert								0,4558
Region								
Europa	208	72,35 (16,609)	1,38 ( 0,820)	115	72,33 (14,602)	1,25 ( 1,155)	0,14 [ -2,652; 2,924]	0,9236
Hedges' g SMD							0,01 [ -0,216; 0,239]	0,9227
Japan	9	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3ca 25NOV2020:12:36 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 4

Table 2.7.4.1 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EQ-5D-5L Visuelle Analogskala (mixed model for repeated measures) - average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a] MW (SD) [b]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
ECOG-PS-Status								
(0) Normale Aktivität	161	73,37 (16,688)	1,16 ( 0,909)	92	75,03 (13,996)	0,09 ( 1,234)	1,08 [ -1,948; 4,099]	0,4841
Hedges' g SMD							0,09 [ -0,164; 0,348]	0,4814
Eingeschränkte Aktivität (1)	52	70,90 (15,576)	2,91 ( 1,626)	28	63,57 (13,801)	7,24 ( 2,551)	-4,33 [ -10,415; 1,750]	0,1602
Hedges' g SMD							-0,35 [ -0,810; 0,116]	0,1417
Int. p-Wert								0,1574
Baseline CA-125-Wert								
<=ULN	192	72,34 (16,405)	2,06 ( 0,816)	108	72,20 (14,791)	1,64 ( 1,134)	0,42 [ -2,327; 3,174]	0,7622
Hedges' g SMD							0,04 [ -0,199; 0,273]	0,7598
>ULN	25	NC	NC	13	NC	NC	NC	NC
Int. p-Wert								NC
Histologisches Grading								
High grade	217	72,62 (16,458)	1,47 ( 0,791)	121	72,34 (14,661)	1,40 ( 1,104)	0,07 [ -2,604; 2,743]	0,9592
Hedges' g SMD							0,01 [ -0,217; 0,228]	0,9587
Int. p-Wert								ID
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP								
Tumorst	141	72,33 (17,194)	2,12 ( 0,944)	73	72,32 (14,682)	3,06 ( 1,347)	-0,94 [ -4,184; 2,304]	0,5683
Hedges' g SMD							-0,08 [ -0,366; 0,200]	0,5659
Kein Tumorst	68	72,65 (15,070)	0,48 ( 1,507)	40	73,10 (14,510)	0,64 ( 2,082)	-0,17 [ -5,274; 4,940]	0,9483
Hedges' g SMD							-0,01 [ -0,404; 0,377]	0,9477
Int. p-Wert								0,9815

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p<0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrsubpr\_v3ca 25NOV2020:12:36 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 4 von 4

Table 2.7.4.1 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EQ-5D-5L Visuelle Analogskala (mixed model for repeated measures) - average over all visits  
Full Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=132)			Behandlungseffekt	
	n	Ausgangswert [a]	Veränderung MW (SE)	n	Ausgangswert [a]	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Zeitpunkt der Debulking-Operation								
Primär	126	71,40 (17,408)	3,85 ( 0,980)	73	72,11 (14,391)	2,73 ( 1,320)	1,12 [ -2,122; 4,367]	0,4958
Hedges' g SMD							0,10 [ -0,188; 0,389]	0,4937
Intervall	83	74,00 (14,977)	-2,16 ( 1,365)	40	73,48 (15,011)	1,48 ( 2,064)	-3,65 [ -8,549; 1,256]	0,1433
Hedges' g SMD							-0,29 [ -0,666; 0,092]	0,1381
Int. p-Wert								0,1546
Myriad tBRCA-Status								
tBRCAm	134	71,28 (16,508)	1,71 ( 0,964)	68	71,76 (14,397)	2,78 ( 1,418)	-1,07 [ -4,449; 2,319]	0,5354
Hedges' g SMD							-0,09 [ -0,386; 0,198]	0,5299
nicht tBRCAm	83	74,80 (16,240)	1,07 ( 1,355)	53	73,08 (15,099)	-0,91 ( 1,753)	1,98 [ -2,410; 6,378]	0,3729
Hedges' g SMD							0,16 [ -0,187; 0,503]	0,3705
Int. p-Wert								0,2959
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status								
sBRCAm	17	69,35 (16,871)	3,00 ( 2,521)	6	70,00 (24,290)	8,55 ( 4,315)	-5,54 [ -15,957; 4,870]	0,2802
Hedges' g SMD							-0,51 [ -1,457; 0,433]	0,2881
gBRCAm	56	72,36 (16,124)	-0,71 ( 1,401)	29	73,24 (11,544)	3,79 ( 2,070)	-4,50 [ -9,483; 0,481]	0,0759
Hedges' g SMD							-0,42 [ -0,869; 0,037]	0,0716
Nicht BRCAm	37	72,65 (15,469)	1,06 ( 1,915)	22	72,45 (13,996)	0,06 ( 2,643)	1,00 [ -5,618; 7,616]	0,7611
Hedges' g SMD							0,08 [ -0,445; 0,611]	0,7590
Int. p-Wert								0,0973

[a] = number of patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

[b] = mean baseline for patients with change from baseline at each timepoint in the MMRM analysis.

Calculated from a mixed model for repeated measures (MMRM) analysis of the change from baseline score with treatment, visit and treatment by visit interaction included as explanatory variables and the baseline score included as a covariate along with the baseline score by visit interaction. The study discontinuation visit and the safety follow-up visit are excluded and only visits where change from baseline is available for at least 25% of patients in both treatment arms are included in the analysis. Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error.

SMD = standardised mean difference. \* p&lt;0.05.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/mmrmsubpr\_v3.sas gmmrmsubpr\_v3ca 25NOV2020:12:36 kvbv306

**Anhang 4-G21: Subgruppenanalysen: Gesamtraten unerwünschter Ereignisse**

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.1 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	92 ( 100)	0,2 [ 0,1; 0,3]	48	47 (97,9)	0,6 [ 0,3; 0,9]	1,51	[1,07; 2,16]	0,0196*
NED/CR [IDS]	74	74 ( 100)	0,2 [ 0,1; 0,3]	38	37 (97,4)	0,2 [ 0,1; 0,7]	1,42	[0,96; 2,14]	0,0769
NED/CR [Chemo]	40	40 ( 100)	0,2 [ 0,1; 0,3]	20	19 (95,0)	0,6 [ 0,0; 0,7]	1,34	[0,79; 2,38]	0,2843
PR	49	49 ( 100)	0,3 [ 0,2; 0,5]	25	24 (96,0)	0,3 [ 0,1; 0,7]	1,30	[0,80; 2,16]	0,2906
Interaktion p-Wert									0,9636
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	150 ( 100)	0,2 [ 0,2; 0,3]	65	63 (96,9)	0,3 [ 0,2; 0,7]	1,29	[0,97; 1,75]	0,0848
nicht tBRCAm	105	105 ( 100)	0,2 [ 0,1; 0,3]	66	64 (97,0)	0,3 [ 0,1; 0,7]	1,60	[1,17; 2,21]	0,0030*
Interaktion p-Wert									0,3256
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	89 ( 100)	0,2 [ 0,1; 0,3]	47	46 (97,9)	0,6 [ 0,3; 0,9]	1,49	[1,05; 2,15]	0,0248*
NED/CR [IDS]	74	74 ( 100)	0,2 [ 0,1; 0,3]	32	31 (96,9)	0,3 [ 0,1; 1,0]	1,60	[1,06; 2,48]	0,0255*
NED/CR [Chemo]	39	39 ( 100)	0,2 [ 0,1; 0,5]	17	16 (94,1)	0,2 [ 0,0; 0,7]	1,12	[0,64; 2,07]	0,6972
PR	50	50 ( 100)	0,2 [ 0,2; 0,4]	34	33 (97,1)	0,3 [ 0,1; 0,7]	1,22	[0,79; 1,91]	0,3777
Interaktion p-Wert									0,6987
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	147 ( 100)	0,2 [ 0,2; 0,3]	67	65 (97,0)	0,3 [ 0,2; 0,7]	1,29	[0,97; 1,74]	0,0851
nicht tBRCAm	108	108 ( 100)	0,2 [ 0,1; 0,3]	64	62 (96,9)	0,3 [ 0,1; 0,7]	1,61	[1,18; 2,22]	0,0029*
Interaktion p-Wert									0,3115
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	185 ( 100)	0,2 [ 0,1; 0,3]	98	94 (95,9)	0,6 [ 0,2; 0,7]	1,60	[1,25; 2,07]	0,0002*
>=65 Jahre	70	70 ( 100)	0,3 [ 0,2; 0,4]	33	33 ( 100)	0,3 [ 0,1; 0,5]	0,95	[0,63; 1,46]	0,8099
Interaktion p-Wert									0,0380*

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tif/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aaa 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG  
 Table 3.4.1 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE  
 Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Seite 2 von 3

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	182 ( 100)	0,2 [ 0,2; 0,3]	89	87 (97,8)	0,3 [ 0,2; 0,7]	1,38	[1,07; 1,79]	0,0131*
IV	73	73 ( 100)	0,2 [ 0,1; 0,3]	42	40 (95,2)	0,4 [ 0,1; 0,7]	1,49	[1,01; 2,21]	0,0416*
Interaktion p-Wert									
0,7507									
<b>Region</b>									
Europa	245	245 ( 100)	0,2 [ 0,2; 0,3]	125	121 (96,8)	0,3 [ 0,2; 0,7]	1,43	[1,15; 1,79]	0,0012*
Japan	10	10 ( 100)	0,5 [ 0,2; 0,7]	6	6 ( 100)	0,7 [ 0,3; 1,4]	1,05	[0,39; 3,09]	0,9237
Interaktion p-Wert									
0,5636									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	190 ( 100)	0,2 [ 0,2; 0,3]	100	96 (96,0)	0,3 [ 0,2; 0,7]	1,42	[1,11; 1,83]	0,0050*
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	61 ( 100)	0,2 [ 0,1; 0,3]	30	30 ( 100)	0,6 [ 0,1; 0,7]	1,32	[0,86; 2,08]	0,2042
Interaktion p-Wert									
0,7846									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	228 ( 100)	0,2 [ 0,2; 0,3]	117	113 (96,6)	0,3 [ 0,2; 0,6]	1,38	[1,10; 1,74]	0,0057*
>ULN	27	27 ( 100)	0,2 [ 0,0; 0,4]	14	14 ( 100)	0,7 [ 0,0; 2,4]	1,71	[0,91; 3,36]	0,0959
Interaktion p-Wert									
0,5302									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	255 ( 100)	0,2 [ 0,2; 0,3]	131	127 (96,9)	0,3 [ 0,2; 0,7]	1,41	[1,14; 1,76]	0,0015*
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	166 ( 100)	0,2 [ 0,1; 0,3]	80	78 (97,5)	0,5 [ 0,2; 0,7]	1,53	[1,17; 2,02]	0,0017*
Kein Tumorrest	79	79 ( 100)	0,2 [ 0,2; 0,3]	43	41 (95,3)	0,2 [ 0,1; 0,5]	1,22	[0,84; 1,80]	0,3032
Interaktion p-Wert									
0,3412									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3aaa 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG  
 Table 3.4.1 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE  
 Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Seite 3 von 3

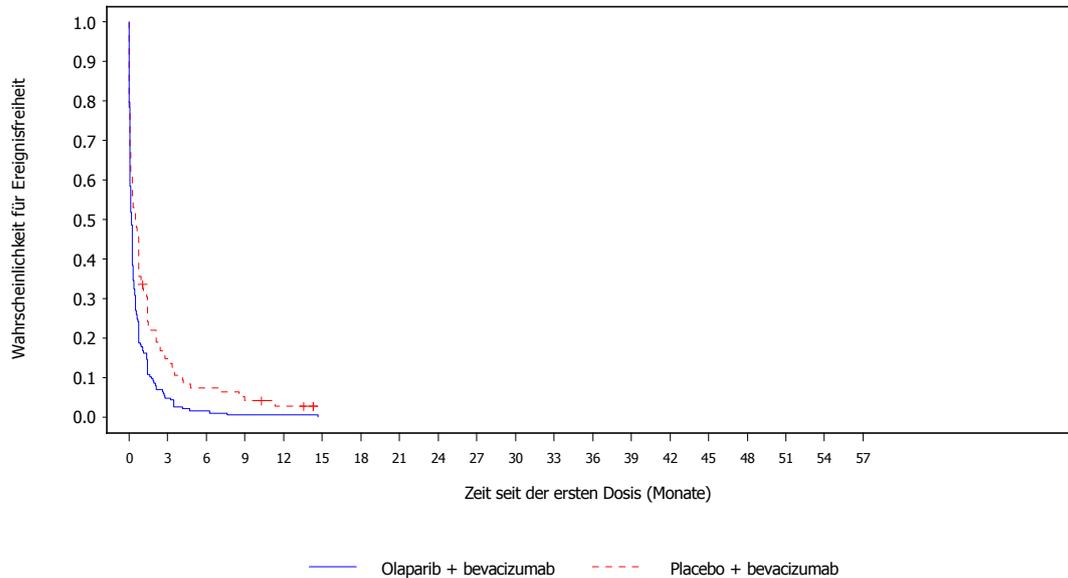
Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>Zeitpunkt der Debulking-Operation</b>									
Primär	146	146 ( 100)	0,2 [ 0,1; 0,3]	78	76 (97,4)	0,5 [ 0,2; 0,7]	1,44	[1,09; 1,91]	0,0096*
Intervall	99	99 ( 100)	0,2 [ 0,2; 0,3]	45	43 (95,6)	0,2 [ 0,1; 0,3]	1,39	[0,97; 2,02]	0,0698
Interaktion p-Wert									
0,8800									
<b>Myriad tBRCA-Status</b>									
tBRCAm	158	158 ( 100)	0,2 [ 0,1; 0,3]	77	75 (97,4)	0,3 [ 0,1; 0,6]	1,28	[0,98; 1,70]	0,0732
nicht tBRCAm	97	97 ( 100)	0,2 [ 0,2; 0,3]	54	52 (96,3)	0,6 [ 0,2; 0,7]	1,65	[1,18; 2,33]	0,0035*
Interaktion p-Wert									
0,2614									
<b>sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status</b>									
sBRCAm	22	22 ( 100)	0,2 [ 0,1; 0,7]	7	7 ( 100)	0,3 [ 0,1; 2,8]	1,32	[0,59; 3,37]	0,5142
gBRCAm	66	66 ( 100)	0,2 [ 0,1; 0,3]	31	31 ( 100)	0,5 [ 0,1; 0,7]	1,39	[0,91; 2,17]	0,1301
Nicht BRCAm	41	41 ( 100)	0,2 [ 0,1; 0,5]	22	22 ( 100)	0,3 [ 0,1; 0,7]	1,28	[0,77; 2,19]	0,3535
Interaktion p-Wert									
0,9701									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3aaa 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.5.1 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of UE for Alter [Jahre]<=65 Jahre  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

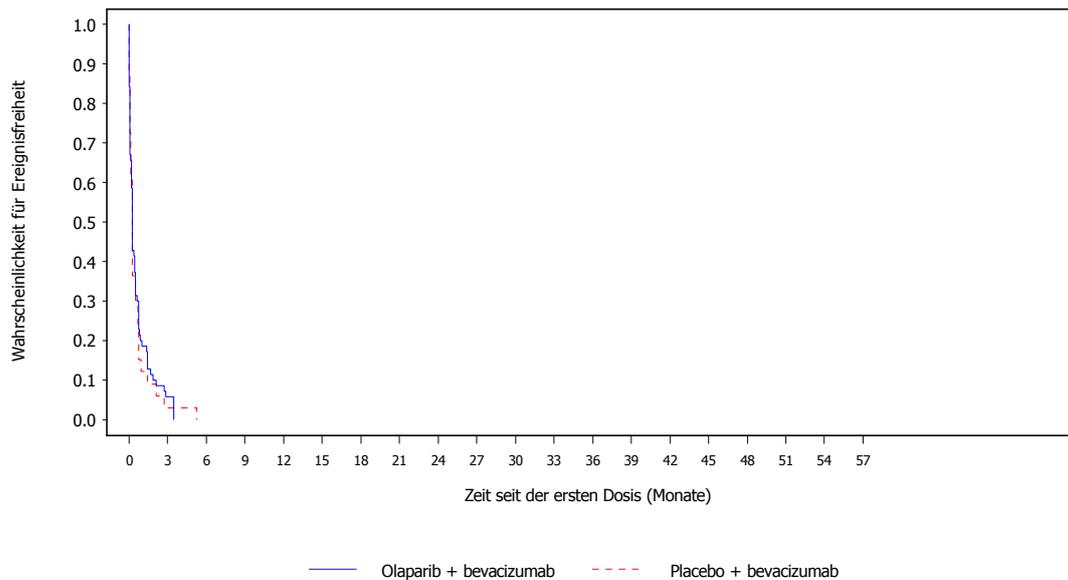
185	9	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
98	14	7	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gtttesubae\_v3baa 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.5.2 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of UE for Alter [Jahre]>=65 Jahre  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

70	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
33	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gtttesubae\_v3baa 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.30 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UE mit max. CTCAE Grad=1 oder 2 Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>1st line treatment outcome (IVRS)</b>									
NED [PDS]	92	45 (48,9)	NE [ NE; NE]	48	25 (52,1)	7,0 [ 0,7; NE]	0,97	[0,60; 1,61]	0,9150
NED/CR [IDS]	74	25 (33,8)	NE [ NE; NE]	38	20 (52,6)	4,8 [ 1,4; NE]	0,63	[0,35; 1,14]	0,1219
NED/CR [Chemo]	40	17 (42,5)	NE [ NE; NE]	20	7 (35,0)	NE [ NE; NE]	1,40	[0,61; 3,63]	0,4398
PR	49	21 (42,9)	NE [ NE; NE]	25	10 (40,0)	NE [ NE; NE]	1,03	[0,50; 2,29]	0,9314
Interaktion p-Wert									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)</b>									
tBRCAm	150	60 (40,0)	NE [ NE; NE]	65	31 (47,7)	NE [ NE; NE]	0,81	[0,53; 1,27]	0,3598
nicht tBRCAm	105	48 (45,7)	NE [ NE; NE]	66	31 (47,0)	NE [ NE; NE]	1,06	[0,68; 1,67]	0,8118
Interaktion p-Wert									
<b>1st line treatment outcome (eCRF)</b>									
NED [PDS]	89	42 (47,2)	NE [ NE; NE]	47	25 (53,2)	7,0 [ 1,1; NE]	0,91	[0,56; 1,52]	0,7222
NED/CR [IDS]	74	25 (33,8)	NE [ NE; NE]	32	18 (56,3)	4,1 [ 1,0; NE]	0,59	[0,33; 1,11]	0,0989
NED/CR [Chemo]	39	20 (51,3)	14,7 [ 0,5; NE]	17	4 (23,5)	NE [ NE; NE]	2,75	[1,04; 9,46]	0,0406*
PR	50	19 (38,0)	NE [ NE; NE]	34	15 (44,1)	NE [ NE; NE]	0,78	[0,40; 1,56]	0,4771
Interaktion p-Wert									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)</b>									
tBRCAm	147	59 (40,1)	NE [ NE; NE]	67	33 (49,3)	NE [ NE; NE]	0,79	[0,52; 1,22]	0,2729
nicht tBRCAm	108	49 (45,4)	NE [ NE; NE]	64	29 (45,3)	NE [ NE; NE]	1,10	[0,70; 1,75]	0,6957
Interaktion p-Wert									
<b>Alter [Jahre]</b>									
<65 Jahre	185	84 (45,4)	NE [ NE; NE]	98	48 (49,0)	NE [ NE; NE]	0,98	[0,69; 1,41]	0,9112
>=65 Jahre	70	24 (34,3)	NE [ NE; NE]	33	14 (42,4)	NE [ NE; NE]	0,76	[0,40; 1,50]	0,4176
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abd 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.30 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UE mit max. CTCAE Grad=1 oder 2 Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	72 (39,6)	NE [ NE; NE]	89	47 (52,8)	7,0 [ 1,4; NE]	0,71	[0,50; 1,04]	0,0776
IV	73	36 (49,3)	NE [ NE; NE]	42	15 (35,7)	NE [ NE; NE]	1,63	[0,91; 3,06]	0,1024
Interaktion p-Wert									
<b>Region</b>									
Europa	245	104 (42,4)	NE [ NE; NE]	125	58 (46,4)	NE [ NE; NE]	0,94	[0,68; 1,30]	0,7030
Japan	10	4 (40,0)	NE [ NE; NE]	6	4 (66,7)	1,1 [ 0,3; NE]	0,54	[0,13; 2,30]	0,3929
Interaktion p-Wert									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	91 (47,9)	NE [ NE; NE]	100	46 (46,0)	NE [ NE; NE]	1,14	[0,80; 1,63]	0,4739
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	17 (27,9)	NE [ NE; NE]	30	15 (50,0)	NE [ NE; NE]	0,47	[0,24; 0,96]	0,0384*
Interaktion p-Wert									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	98 (43,0)	NE [ NE; NE]	117	56 (47,9)	NE [ NE; NE]	0,91	[0,66; 1,27]	0,5835
>ULN	27	10 (37,0)	NE [ NE; NE]	14	6 (42,9)	NE [ NE; NE]	0,92	[0,34; 2,71]	0,8759
Interaktion p-Wert									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	108 (42,4)	NE [ NE; NE]	131	62 (47,3)	NE [ NE; NE]	0,91	[0,67; 1,26]	0,5739
Interaktion p-Wert									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	69 (41,6)	NE [ NE; NE]	80	43 (53,8)	4,8 [ 1,4; NE]	0,79	[0,54; 1,16]	0,2201
Kein Tumorrest	79	37 (46,8)	NE [ NE; NE]	43	17 (39,5)	NE [ NE; NE]	1,24	[0,71; 2,25]	0,4658
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abd 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.30 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UE mit max. CTCAE Grad=1 oder 2 Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	68 (46,6)	NE [ NE; NE]	78	37 (47,4)	NE [ NE; NE]	1,02	[0,69; 1,54]	0,9129
Intervall	99	38 (38,4)	NE [ NE; NE]	45	23 (51,1)	8,6 [ 1,4; NE]	0,75	[0,45; 1,28]	0,2861
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	62 (39,2)	NE [ NE; NE]	77	37 (48,1)	NE [ NE; NE]	0,80	[0,54; 1,22]	0,2955
nicht tBRCAm	97	46 (47,4)	NE [ NE; NE]	54	25 (46,3)	NE [ NE; NE]	1,11	[0,69; 1,84]	0,6672
Interaktion p-Wert									
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	10 (45,5)	NE [ NE; NE]	7	5 (71,4)	2,4 [ 0,1; NE]	0,53	[0,19; 1,72]	0,2731
gBRCAm	66	21 (31,8)	NE [ NE; NE]	31	16 (51,6)	8,6 [ 0,6; NE]	0,56	[0,29; 1,09]	0,0879
Nicht BRCAm	41	17 (41,5)	NE [ NE; NE]	22	11 (50,0)	4,8 [ 0,7; NE]	0,84	[0,40; 1,85]	0,6514
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

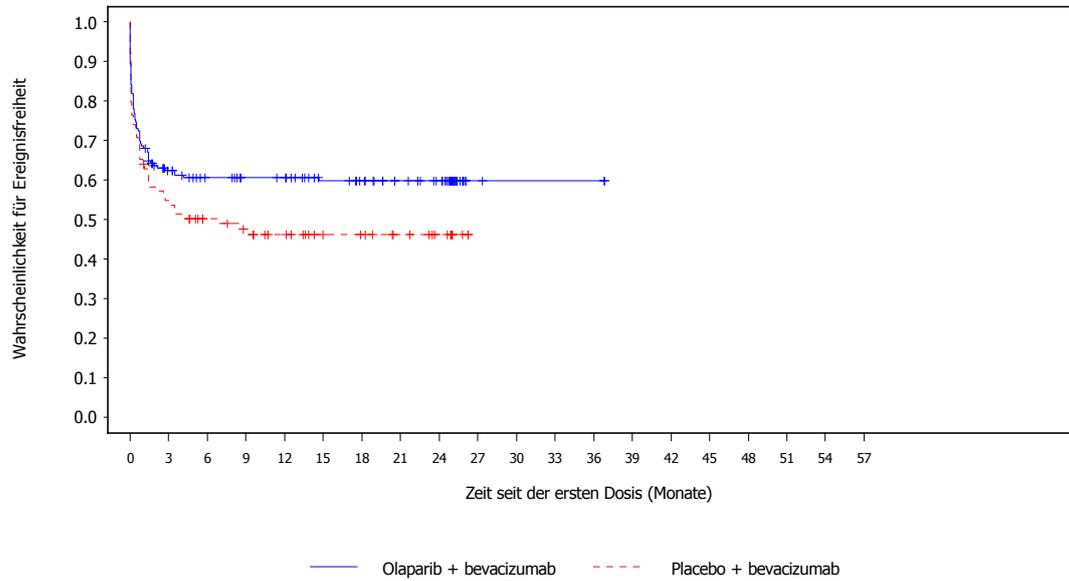
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abd 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.5.21 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Nicht schwere UE mit max. CTCAE Grad=1 oder 2 for FIGO Stadium=III Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

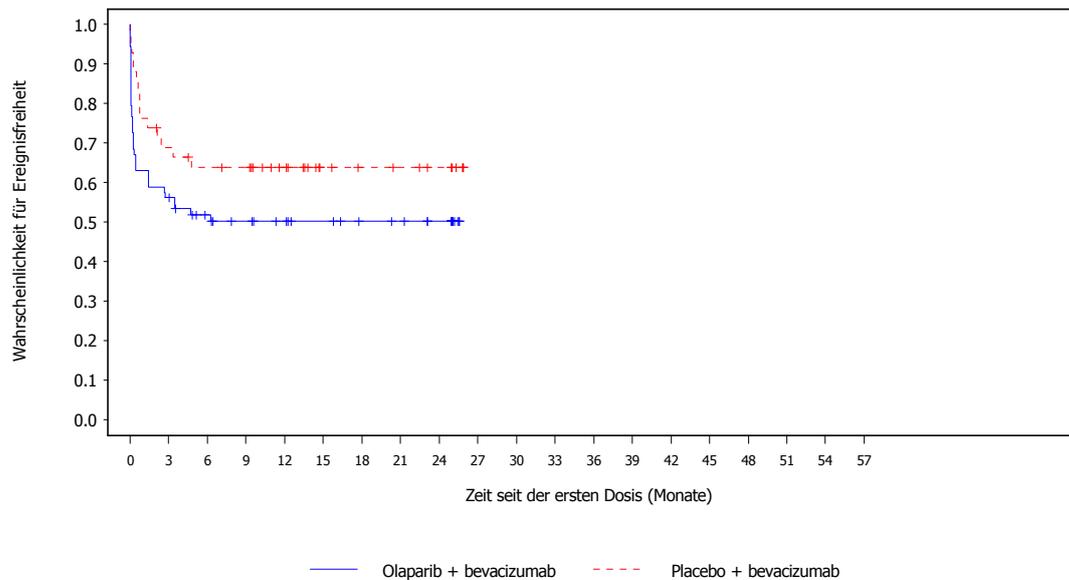
182	105	94	89	88	78	74	66	61	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
89	48	38	33	29	22	21	17	13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3bau 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.5.22 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Nicht schwere UE mit max. CTCAE Grad=1 oder 2 for FIGO Stadium=IV Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

73	41	33	29	26	23	20	19	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
42	28	25	24	18	10	8	7	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

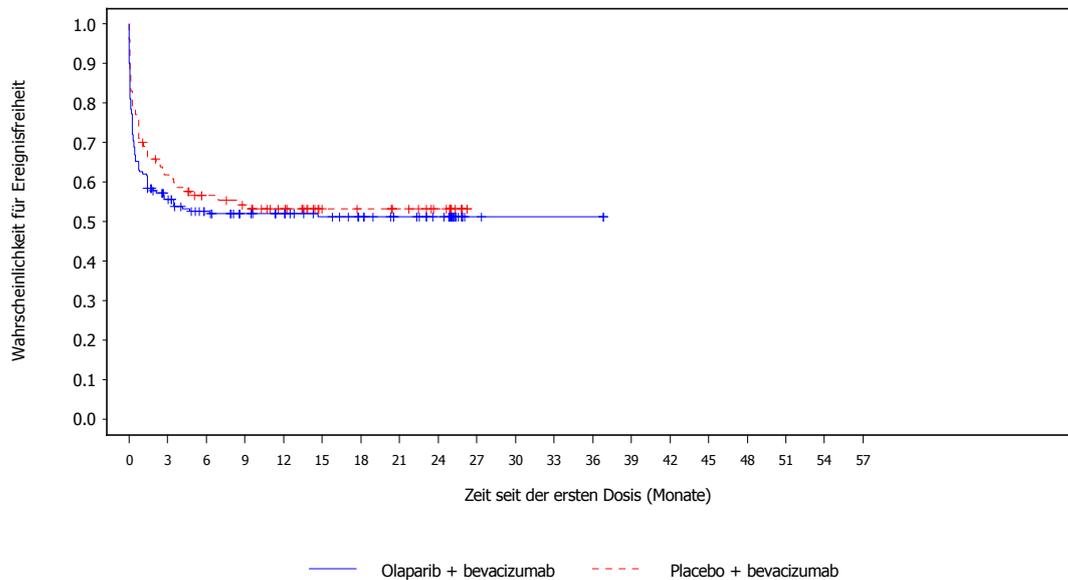
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3bau 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.5.23 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Nicht schwere UE mit max. CTCAE Grad=1 oder 2 for ECOG-PS-Status=(0) Normale Aktivität Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

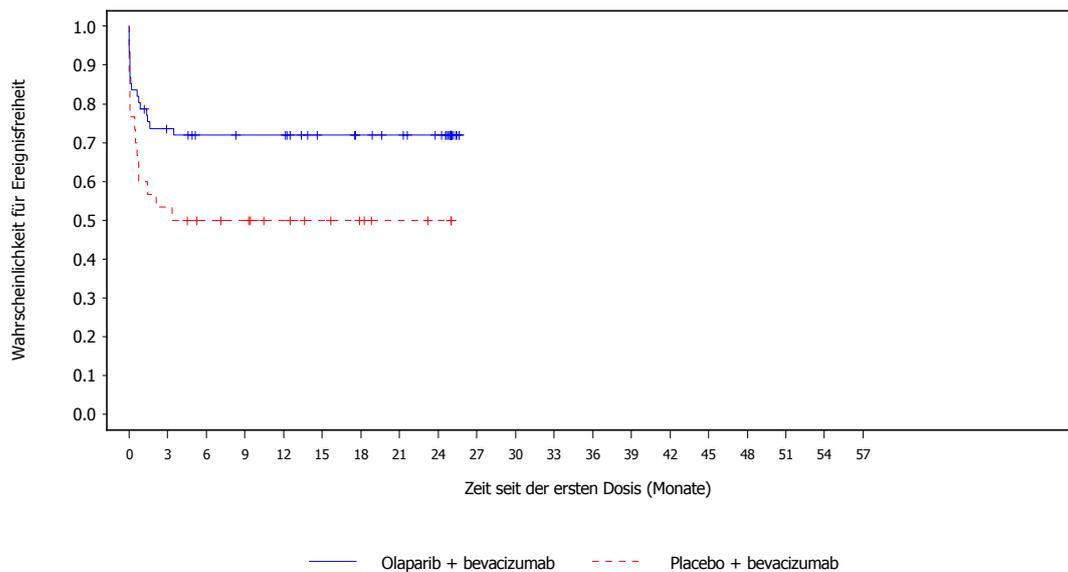
190	99	84	76	72	65	60	54	49	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
100	60	50	45	38	25	24	21	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3baw 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.5.24 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Nicht schwere UE mit max. CTCAE Grad=1 oder 2 for ECOG-PS-Status=(1) Eingeschränkte Aktivität Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

61	43	39	38	38	32	30	28	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
30	16	13	12	9	7	5	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3bax 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.23 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UE mit max. CTCAE Grad>=3  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>1st line treatment outcome (IVRS)</b>									
NED [PDS]	92	47 (51,1)	18,0 [ 8,2; NE]	48	22 (45,8)	21,7 [ 4,2; NE]	1,07	[0,65; 1,81]	0,7896
NED/CR [IDS]	74	49 (66,2)	4,2 [ 2,1;12,3]	38	17 (44,7)	22,1 [ 3,3; NE]	1,79	[1,05; 3,20]	0,0307*
NED/CR [Chemo]	40	23 (57,5)	10,1 [ 2,3; NE]	20	12 (60,0)	9,6 [ 1,4; NE]	1,02	[0,52; 2,13]	0,9470
PR	49	28 (57,1)	7,0 [ 4,2; NE]	25	14 (56,0)	11,3 [ 2,1; NE]	1,00	[0,53; 1,95]	0,9917
Interaktion p-Wert									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)</b>									
tBRCAm	150	90 (60,0)	8,7 [ 5,5;17,1]	65	32 (49,2)	11,3 [ 3,5; NE]	1,23	[0,83; 1,88]	0,2977
nicht tBRCAm	105	57 (54,3)	8,3 [ 3,4; NE]	66	33 (50,0)	16,7 [ 6,4; NE]	1,17	[0,77; 1,82]	0,4603
Interaktion p-Wert									
<b>1st line treatment outcome (eCRF)</b>									
NED [PDS]	89	47 (52,8)	15,3 [ 7,7; NE]	47	21 (44,7)	NE [ NE; NE]	1,19	[0,72; 2,02]	0,5119
NED/CR [IDS]	74	49 (66,2)	4,2 [ 2,8; 8,6]	32	13 (40,6)	NE [ NE; NE]	2,11	[1,18; 4,06]	0,0105*
NED/CR [Chemo]	39	19 (48,7)	18,0 [ 2,3; NE]	17	12 (70,6)	5,7 [ 1,4; NE]	0,68	[0,34; 1,45]	0,3092
PR	50	31 (62,0)	7,0 [ 2,3;22,1]	34	18 (52,9)	11,3 [ 2,1; NE]	1,09	[0,62; 1,99]	0,7651
Interaktion p-Wert									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)</b>									
tBRCAm	147	88 (59,9)	9,7 [ 5,2;18,0]	67	32 (47,8)	21,7 [ 4,2; NE]	1,28	[0,86; 1,95]	0,2245
nicht tBRCAm	108	59 (54,6)	8,3 [ 3,5; NE]	64	33 (51,6)	12,6 [ 4,2; NE]	1,14	[0,75; 1,76]	0,5505
Interaktion p-Wert									
<b>Alter [Jahre]</b>									
<65 Jahre	185	101 (54,6)	10,1 [ 6,9;24,1]	98	46 (46,9)	21,7 [ 6,6; NE]	1,18	[0,84; 1,68]	0,3543
>=65 Jahre	70	46 (65,7)	3,5 [ 2,1;14,1]	33	19 (57,6)	8,3 [ 2,9; NE]	1,30	[0,77; 2,27]	0,3259
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CL) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aaw 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.23 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UE mit max. CTCAE Grad>=3  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	110 (60,4)	8,6 [ 4,9;14,8]	89	40 (44,9)	NE [ NE; NE]	1,52	[1,07; 2,20]	0,0202*
IV	73	37 (50,7)	8,3 [ 4,2; NE]	42	25 (59,5)	6,6 [ 2,1; NE]	0,74	[0,45; 1,24]	0,2514
Interaktion p-Wert									
<b>Region</b>									
Europa	245	141 (57,6)	8,6 [ 5,6;15,3]	125	63 (50,4)	12,6 [ 6,6; NE]	1,19	[0,89; 1,61]	0,2450
Japan	10	6 (60,0)	4,9 [ 0,7; NE]	6	2 (33,3)	NE [ NE; NE]	1,93	[0,45; 13,19]	0,3970
Interaktion p-Wert									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	99 (52,1)	15,0 [ 6,9; NE]	100	50 (50,0)	16,7 [ 5,7; NE]	1,06	[0,76; 1,50]	0,7381
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	44 (72,1)	4,3 [ 1,9; 8,4]	30	15 (50,0)	10,5 [ 1,4; NE]	1,60	[0,91; 2,98]	0,1017
Interaktion p-Wert									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	130 (57,0)	8,7 [ 5,6;17,1]	117	57 (48,7)	16,7 [ 8,3; NE]	1,25	[0,92; 1,72]	0,1544
>ULN	27	17 (63,0)	6,2 [ 2,7;20,9]	14	8 (57,1)	2,4 [ 0,7; NE]	0,92	[0,41; 2,26]	0,8518
Interaktion p-Wert									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	147 (57,6)	8,6 [ 5,6;15,3]	131	65 (49,6)	16,7 [ 6,6; NE]	1,21	[0,91; 1,64]	0,1886
Interaktion p-Wert									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	97 (58,4)	8,4 [ 4,8;15,3]	80	35 (43,8)	NE [ NE; NE]	1,47	[1,01; 2,20]	0,0437*
Kein Tumorrest	79	42 (53,2)	15,8 [ 4,2; NE]	43	24 (55,8)	10,5 [ 2,8; NE]	0,94	[0,57; 1,58]	0,8130
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CL) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aaw 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.23 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UE mit max. CTCAE Grad=3  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	78 (53,4)	15,0 [ 7,7; NE]	78	39 (50,0)	12,6 [ 6,4; NE]	1,08	[0,74; 1,60]	0,6990
Intervall	99	61 (61,6)	4,8 [ 3,5;14,1]	45	20 (44,4)	22,1 [ 4,2; NE]	1,60	[0,98; 2,71]	0,0604
Interaktion p-Wert	0,2230								
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	96 (60,8)	8,4 [ 4,8;15,3]	77	38 (49,4)	11,3 [ 4,2; NE]	1,27	[0,88; 1,87]	0,2088
nicht tBRCAm	97	51 (52,6)	8,6 [ 3,9; NE]	54	27 (50,0)	16,7 [ 4,2; NE]	1,12	[0,71; 1,81]	0,6312
Interaktion p-Wert	0,6864								
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	12 (54,5)	18,0 [ 5,2; NE]	7	2 (28,6)	NE [ NE; NE]	1,71	[0,47; 11,02]	0,4522
gBRCAm	66	45 (68,2)	5,5 [ 2,3; 8,7]	31	15 (48,4)	NE [ NE; NE]	1,69	[0,97; 3,14]	0,0667
Nicht BRCAm	41	24 (58,5)	7,7 [ 2,8; NE]	22	11 (50,0)	16,7 [ 2,4; NE]	1,27	[0,64; 2,70]	0,5041
Interaktion p-Wert	0,8227								

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

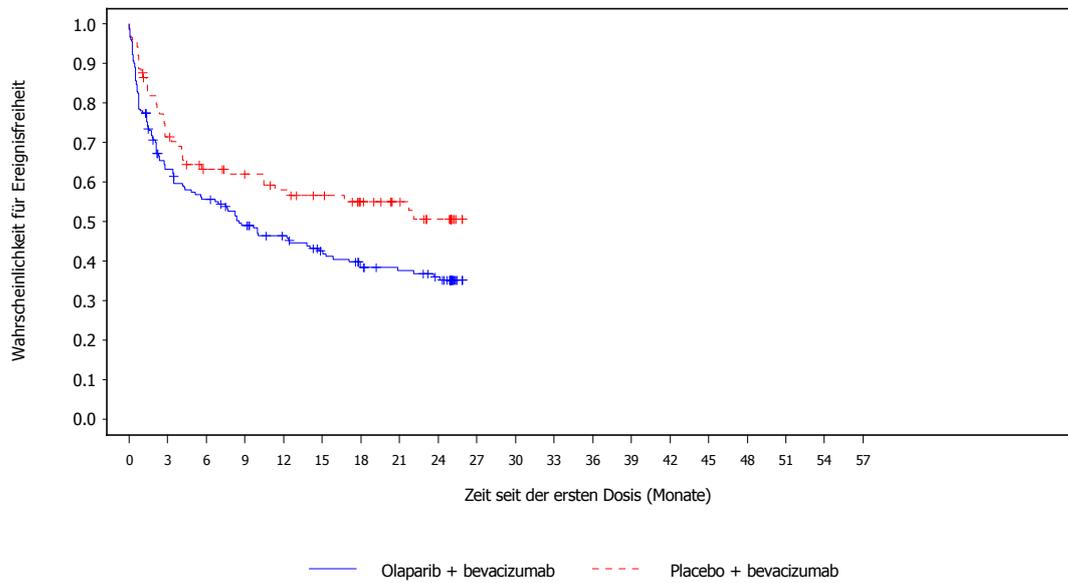
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aaw 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.5.17 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Schwere UE mit max. CTCAE Grad<=3 for FIGO Stadium=III Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

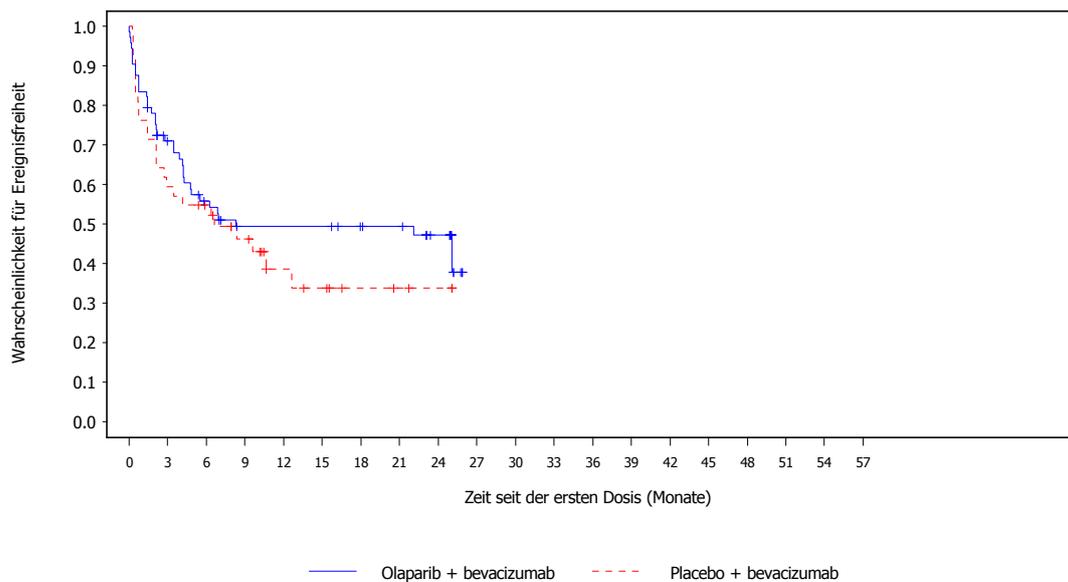
182	109	95	81	72	62	53	49	44	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
89	62	51	47	43	39	32	26	19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gtttesubae\_v3baq 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.5.18 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Schwere UE mit max. CTCAE Grad<=3 for FIGO Stadium=IV Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

73	47	35	28	28	28	25	24	18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
42	25	21	15	8	6	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gtttesubae\_v3bar 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.19 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of SUE Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>1st line treatment outcome (IVRS)</b>									
NED [PDS]	92	23 (25,0)	NE [ NE; NE]	48	15 (31,3)	NE [ NE; NE]	0,69	[0,36; 1,35]	0,2723
NED/CR [IDS]	74	20 (27,0)	NE [ NE; NE]	38	9 (23,7)	NE [ NE; NE]	1,06	[0,50; 2,46]	0,8792
NED/CR [Chemo]	40	16 (40,0)	NE [ NE; NE]	20	10 (50,0)	15,6 [ 4,2; NE]	0,71	[0,33; 1,63]	0,4065
PR	49	14 (28,6)	NE [ NE; NE]	25	11 (44,0)	17,3 [ 6,7; NE]	0,61	[0,28; 1,38]	0,2283
Interaktion p-Wert									
0,7722									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)</b>									
tBRCAm	150	45 (30,0)	NE [ NE; NE]	65	24 (36,9)	NE [ NE; NE]	0,71	[0,43; 1,18]	0,1777
nicht tBRCAm	105	28 (26,7)	NE [ NE; NE]	66	21 (31,8)	NE [ NE; NE]	0,80	[0,45; 1,42]	0,4346
Interaktion p-Wert									
0,7532									
<b>1st line treatment outcome (eCRF)</b>									
NED [PDS]	89	23 (25,8)	NE [ NE; NE]	47	14 (29,8)	NE [ NE; NE]	0,78	[0,41; 1,56]	0,4716
NED/CR [IDS]	74	21 (28,4)	NE [ NE; NE]	32	8 (25,0)	NE [ NE; NE]	1,12	[0,52; 2,70]	0,7790
NED/CR [Chemo]	39	13 (33,3)	NE [ NE; NE]	17	9 (52,9)	10,6 [ 4,2; NE]	0,56	[0,24; 1,36]	0,1954
PR	50	16 (32,0)	NE [ NE; NE]	34	13 (38,2)	17,3 [ 8,5; NE]	0,71	[0,34; 1,51]	0,3662
Interaktion p-Wert									
0,6997									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)</b>									
tBRCAm	147	43 (29,3)	NE [ NE; NE]	67	24 (35,8)	NE [ NE; NE]	0,71	[0,43; 1,18]	0,1809
nicht tBRCAm	108	30 (27,8)	NE [ NE; NE]	64	21 (32,8)	NE [ NE; NE]	0,81	[0,47; 1,43]	0,4630
Interaktion p-Wert									
0,7191									
<b>Alter [Jahre]</b>									
<65 Jahre	185	49 (26,5)	NE [ NE; NE]	98	35 (35,7)	NE [ NE; NE]	0,65	[0,42; 1,02]	0,0590
>=65 Jahre	70	24 (34,3)	NE [ NE; NE]	33	10 (30,3)	NE [ NE; NE]	1,10	[0,54; 2,41]	0,8017
Interaktion p-Wert									
0,2270									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aas 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.19 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of SUE Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	55 (30,2)	NE [ NE; NE]	89	28 (31,5)	NE [ NE; NE]	0,93	[0,60; 1,49]	0,7721
IV	73	18 (24,7)	NE [ NE; NE]	42	17 (40,5)	16,2 [ 8,3; NE]	0,46	[0,23; 0,90]	0,0233*
Interaktion p-Wert									
0,0822									
<b>Region</b>									
Europa	245	70 (28,6)	NE [ NE; NE]	125	44 (35,2)	NE [ NE; NE]	0,72	[0,50; 1,06]	0,0959
Japan	10	3 (30,0)	NE [ NE; NE]	6	1 (16,7)	NE [ NE; NE]	2,25	[0,29; 45,51]	0,4566
Interaktion p-Wert									
0,2973									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	46 (24,2)	NE [ NE; NE]	100	35 (35,0)	NE [ NE; NE]	0,63	[0,41; 0,99]	0,0457*
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	26 (42,6)	NE [ NE; NE]	30	10 (33,3)	NE [ NE; NE]	1,10	[0,55; 2,39]	0,8010
Interaktion p-Wert									
0,1985									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	64 (28,1)	NE [ NE; NE]	117	42 (35,9)	NE [ NE; NE]	0,71	[0,48; 1,06]	0,0914
>ULN	27	9 (33,3)	NE [ NE; NE]	14	3 (21,4)	NE [ NE; NE]	1,33	[0,40; 5,98]	0,6647
Interaktion p-Wert									
0,3516									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	73 (28,6)	NE [ NE; NE]	131	45 (34,4)	NE [ NE; NE]	0,75	[0,52; 1,10]	0,1416
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	44 (26,5)	NE [ NE; NE]	80	23 (28,8)	NE [ NE; NE]	0,86	[0,52; 1,44]	0,5516
Kein Tumorrest	79	22 (27,8)	NE [ NE; NE]	43	19 (44,2)	15,6 [ 9,1; NE]	0,52	[0,28; 0,97]	0,0406*
Interaktion p-Wert									
0,2183									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aas 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.19 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of SUE Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	39 (26,7)	NE [ NE; NE]	78	30 (38,5)	NE [ NE; NE]	0,61	[0,38; 0,996]	0,0482*
Intervall	99	27 (27,3)	NE [ NE; NE]	45	12 (26,7)	NE [ NE; NE]	0,93	[0,48; 1,91]	0,8425
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	49 (31,0)	NE [ NE; NE]	77	29 (37,7)	NE [ NE; NE]	0,72	[0,46; 1,16]	0,1769
nicht tBRCAm	97	24 (24,7)	NE [ NE; NE]	54	16 (29,6)	NE [ NE; NE]	0,79	[0,42; 1,51]	0,4639
Interaktion p-Wert									
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	7 (31,8)	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	20 (30,3)	NE [ NE; NE]	31	12 (38,7)	NE [ NE; NE]	0,75	[0,37; 1,58]	0,4343
Nicht BRCAm	41	9 (22,0)	NE [ NE; NE]	22	5 (22,7)	NE [ NE; NE]	0,90	[0,31; 2,95]	0,8579
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aas 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.22 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Abbruch wegen UE Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>1st line treatment outcome (IVRS)</b>									
NED [PDS]	92	16 (17,4)	NE [ NE; NE]	48	3 ( 6,3)	NE [ NE; NE]	2,64	[0,88; 11,36]	0,0873
NED/CR [IDS]	74	21 (28,4)	NE [ NE; NE]	38	4 (10,5)	NE [ NE; NE]	2,65	[1,01; 9,09]	0,0479*
NED/CR [Chemo]	40	7 (17,5)	NE [ NE; NE]	20	1 ( 5,0)	NE [ NE; NE]	3,36	[0,60; 62,84]	0,1909
PR	49	6 (12,2)	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
0,9775									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)</b>									
tBRCAm	150	31 (20,7)	NE [ NE; NE]	65	3 ( 4,6)	NE [ NE; NE]	4,36	[1,56; 18,16]	0,0030*
nicht tBRCAm	105	19 (18,1)	NE [ NE; NE]	66	5 ( 7,6)	NE [ NE; NE]	2,35	[0,94; 7,08]	0,0678
Interaktion p-Wert									
0,4244									
<b>1st line treatment outcome (eCRF)</b>									
NED [PDS]	89	17 (19,1)	NE [ NE; NE]	47	3 ( 6,4)	NE [ NE; NE]	2,91	[0,98; 12,47]	0,0556
NED/CR [IDS]	74	21 (28,4)	NE [ NE; NE]	32	3 ( 9,4)	NE [ NE; NE]	3,06	[1,05; 12,97]	0,0384*
NED/CR [Chemo]	39	6 (15,4)	NE [ NE; NE]	17	1 ( 5,9)	NE [ NE; NE]	2,49	[0,42; 46,99]	0,3500
PR	50	6 (12,0)	NE [ NE; NE]	34	1 ( 2,9)	NE [ NE; NE]	3,88	[0,66; 73,29]	0,1461
Interaktion p-Wert									
0,9928									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)</b>									
tBRCAm	147	31 (21,1)	NE [ NE; NE]	67	3 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	4,57	[1,63; 19,06]	0,0021*
nicht tBRCAm	108	19 (17,6)	NE [ NE; NE]	64	5 ( 7,8)	NE [ NE; NE]	2,21	[0,89; 6,68]	0,0905
Interaktion p-Wert									
0,3481									
<b>Alter [Jahre]</b>									
<65 Jahre	185	34 (18,4)	NE [ NE; NE]	98	4 ( 4,1)	NE [ NE; NE]	4,43	[1,76; 14,83]	0,0007*
>=65 Jahre	70	16 (22,9)	NE [ NE; NE]	33	4 (12,1)	NE [ NE; NE]	1,78	[0,65; 6,23]	0,2750
Interaktion p-Wert									
0,2418									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aav 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.22 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Abbruch wegen UE Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	39 (21,4)	NE [ NE; NE]	89	6 ( 6,7)	NE [ NE; NE]	3,16	[1,44; 8,32]	0,0027*
IV	73	11 (15,1)	NE [ NE; NE]	42	2 ( 4,8)	NE [ NE; NE]	2,95	[0,79; 19,06]	0,1149
Interaktion p-Wert									
0,9367									
<b>Region</b>									
Europa	245	47 (19,2)	NE [ NE; NE]	125	8 ( 6,4)	NE [ NE; NE]	2,89	[1,44; 6,61]	0,0019*
Japan	10	3 (30,0)	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	35 (18,4)	NE [ NE; NE]	100	5 ( 5,0)	NE [ NE; NE]	3,69	[1,58; 10,76]	0,0015*
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	15 (24,6)	NE [ NE; NE]	30	3 (10,0)	NE [ NE; NE]	2,18	[0,72; 9,42]	0,1822
Interaktion p-Wert									
0,5140									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	44 (19,3)	NE [ NE; NE]	117	8 ( 6,8)	NE [ NE; NE]	2,79	[1,39; 6,40]	0,0030*
>ULN	27	6 (22,2)	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	50 (19,6)	NE [ NE; NE]	131	8 ( 6,1)	NE [ NE; NE]	3,13	[1,57; 7,14]	0,0007*
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	38 (22,9)	NE [ NE; NE]	80	6 ( 7,5)	NE [ NE; NE]	3,03	[1,38; 7,97]	0,0043*
Kein Tumorrest	79	11 (13,9)	NE [ NE; NE]	43	2 ( 4,7)	NE [ NE; NE]	2,82	[0,76; 18,26]	0,1313
Interaktion p-Wert									
0,9385									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aav 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.22 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Abbruch wegen UE  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	26 (17,8)	NE [ NE; NE]	78	4 ( 5,1)	NE [ NE; NE]	3,39	[1,32; 11,49]	0,0091*
Intervall	99	23 (23,2)	NE [ NE; NE]	45	4 ( 8,9)	NE [ NE; NE]	2,52	[0,97; 8,58]	0,0594
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	33 (20,9)	NE [ NE; NE]	77	5 ( 6,5)	NE [ NE; NE]	3,10	[1,32; 9,06]	0,0072*
nicht tBRCAm	97	17 (17,5)	NE [ NE; NE]	54	3 ( 5,6)	NE [ NE; NE]	3,13	[1,05; 13,40]	0,0396*
Interaktion p-Wert									
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	3 (13,6)	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	14 (21,2)	NE [ NE; NE]	31	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	6 (14,6)	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aav 25NOV2020:11:06 kvbv306

## Anhang 4-G22: Subgruppenanalysen: UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.2 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	95%-KI [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis				
		n	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]		n	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	55 (59,8)	6,3 [ 2,8;15,0]	48	21 (43,8)	23,5 [ 9,8; NE]	1,61	[0,99; 2,73]	0,0540
NED/CR [IDS]	74	53 (71,6)	2,4 [ 0,9; 6,9]	38	18 (47,4)	19,1 [ 4,4; NE]	1,98	[1,18; 3,47]	0,0087*
NED/CR [Chemo]	40	23 (57,5)	2,8 [ 0,9; NE]	20	10 (50,0)	NE [ NE; NE]	1,30	[0,63; 2,86]	0,4855
PR	49	25 (51,0)	11,3 [ 2,9; NE]	25	8 (32,0)	NE [ NE; NE]	1,88	[0,89; 4,45]	0,1030
Interaktion p-Wert									
0,8238									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	92 (61,3)	5,4 [ 2,5;11,7]	65	28 (43,1)	23,5 [10,1; NE]	1,71	[1,14; 2,66]	0,0093*
nicht tBRCAm	105	64 (61,0)	6,0 [ 2,2;13,0]	66	29 (43,9)	NE [ NE; NE]	1,66	[1,08; 2,62]	0,0193*
Interaktion p-Wert									
0,9275									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	53 (59,6)	6,5 [ 2,8;15,9]	47	21 (44,7)	23,5 [ 6,9; NE]	1,56	[0,96; 2,65]	0,0750
NED/CR [IDS]	74	53 (71,6)	2,2 [ 0,9; 6,6]	32	12 (37,5)	NE [ NE; NE]	2,89	[1,60; 5,67]	0,0003*
NED/CR [Chemo]	39	21 (53,8)	11,7 [ 0,5; NE]	17	8 (47,1)	NE [ NE; NE]	1,25	[0,58; 3,01]	0,5825
PR	50	27 (54,0)	11,1 [ 2,7; NE]	34	15 (44,1)	NE [ NE; NE]	1,22	[0,66; 2,36]	0,5259
Interaktion p-Wert									
0,1983									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	90 (61,2)	5,4 [ 2,5;11,7]	67	29 (43,3)	23,5 [10,1; NE]	1,70	[1,14; 2,64]	0,0093*
nicht tBRCAm	108	66 (61,1)	6,0 [ 2,2;13,0]	64	28 (43,8)	NE [ NE; NE]	1,68	[1,09; 2,65]	0,0182*
Interaktion p-Wert									
0,9567									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	114 (61,6)	5,4 [ 2,4;11,0]	98	39 (39,8)	NE [ NE; NE]	1,91	[1,34; 2,79]	0,0002*
>=65 Jahre	70	42 (60,0)	6,9 [ 2,8;17,8]	33	18 (54,5)	19,1 [ 4,6; NE]	1,23	[0,72; 2,20]	0,4504
Interaktion p-Wert									
0,1982									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tif/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aab 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.2 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=131)				2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	110 (60,4)	6,0 [ 2,8;11,7]	89	41 (46,1)	23,5 [ 9,8; NE]	1,55	[1,09; 2,24]	0,0142*
IV	73	46 (63,0)	4,2 [ 1,4;13,4]	42	16 (38,1)	NE [ NE; NE]	2,10	[1,22; 3,83]	0,0071*
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	155 (63,3)	4,8 [ 2,7; 7,7]	125	56 (44,8)	23,5 [10,1; NE]	1,71	[1,27; 2,34]	0,0004*
Japan	10	1 (10,0)	NE [ NE; NE]	6	1 (16,7)	NE [ NE; NE]	0,67	[0,03; 16,77]	0,7728
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	117 (61,6)	5,4 [ 2,5; 9,8]	100	43 (43,0)	NE [ NE; NE]	1,76	[1,25; 2,53]	0,0010*
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	35 (57,4)	11,7 [ 2,5; NE]	30	13 (43,3)	NE [ NE; NE]	1,48	[0,80; 2,90]	0,2166
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	136 (59,6)	6,6 [ 3,4;11,7]	117	51 (43,6)	NE [ NE; NE]	1,62	[1,18; 2,26]	0,0023*
>ULN	27	20 (74,1)	1,4 [ 0,5; 6,9]	14	6 (42,9)	12,6 [ 0,8; NE]	2,45	[1,04; 6,71]	0,0392*
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	156 (61,2)	5,6 [ 2,8;11,0]	131	57 (43,5)	NE [ NE; NE]	1,69	[1,26; 2,31]	0,0004*
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	108 (65,1)	4,3 [ 2,2; 7,1]	80	34 (42,5)	NE [ NE; NE]	2,00	[1,38; 2,99]	0,0002*
Kein Tumorrest	79	42 (53,2)	11,7 [ 2,7; NE]	43	19 (44,2)	NE [ NE; NE]	1,22	[0,72; 2,14]	0,4743
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3aab 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.2 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=131)				2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	83 (56,8)	7,7 [ 2,9;15,9]	78	32 (41,0)	NE [ NE; NE]	1,62	[1,09; 2,46]	0,0175*
Intervall	99	67 (67,7)	2,7 [ 1,2; 6,6]	45	21 (46,7)	19,1 [ 4,6; NE]	1,82	[1,13; 3,04]	0,0125*
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	98 (62,0)	5,4 [ 2,5; 9,8]	77	32 (41,6)	NE [ NE; NE]	1,80	[1,22; 2,73]	0,0025*
nicht tBRCAm	97	58 (59,8)	6,0 [ 2,2;15,0]	54	25 (46,3)	NE [ NE; NE]	1,55	[0,98; 2,52]	0,0614
Interaktion p-Wert									
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	12 (54,5)	12,5 [ 2,5; NE]	7	1 (14,3)	NE [ NE; NE]	4,78	[0,94; 87,10]	0,0610
gBRCAm	66	49 (74,2)	1,8 [ 0,7; 4,8]	31	14 (45,2)	NE [ NE; NE]	2,52	[1,43; 4,75]	0,0011*
Nicht BRCAm	41	24 (58,5)	3,5 [ 1,4; NE]	22	14 (63,6)	4,9 [ 1,4; NE]	0,94	[0,49; 1,87]	0,8552
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3aab 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.3 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE PT: Ermuedung Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	49 (53,3)	7,2 [ 2,8; NE]	48	17 (35,4)	NE [ NE; NE]	1,82	[1,07; 3,26]	0,0260*
NED/CR [IDS]	74	49 (66,2)	3,5 [ 1,8;11,0]	38	15 (39,5)	NE [ NE; NE]	2,09	[1,20; 3,87]	0,0080*
NED/CR [Chemo]	40	19 (47,5)	NE [ NE; NE]	20	5 (25,0)	NE [ NE; NE]	2,27	[0,91; 6,86]	0,0796
PR	49	24 (49,0)	11,3 [ 3,5; NE]	25	7 (28,0)	NE [ NE; NE]	2,00	[0,91; 5,03]	0,0873
Interaktion p-Wert									
0,9781									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	82 (54,7)	7,2 [ 3,5;18,0]	65	23 (35,4)	NE [ NE; NE]	1,80	[1,15; 2,92]	0,0088*
nicht tBRCAm	105	59 (56,2)	11,0 [ 2,7;22,1]	66	21 (31,8)	NE [ NE; NE]	2,19	[1,36; 3,69]	0,0011*
Interaktion p-Wert									
0,5679									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	48 (53,9)	7,2 [ 2,8; NE]	47	18 (38,3)	NE [ NE; NE]	1,70	[1,01; 3,01]	0,0458*
NED/CR [IDS]	74	48 (64,9)	3,5 [ 1,4; 9,8]	32	9 (28,1)	NE [ NE; NE]	3,36	[1,73; 7,33]	0,0002*
NED/CR [Chemo]	39	18 (46,2)	NE [ NE; NE]	17	4 (23,5)	NE [ NE; NE]	2,29	[0,85; 7,93]	0,1045
PR	50	26 (52,0)	14,9 [ 3,5; NE]	34	13 (38,2)	NE [ NE; NE]	1,34	[0,70; 2,69]	0,3833
Interaktion p-Wert									
0,2620									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	80 (54,4)	7,2 [ 3,5; NE]	67	23 (34,3)	NE [ NE; NE]	1,86	[1,19; 3,03]	0,0057*
nicht tBRCAm	108	61 (56,5)	8,5 [ 2,7;22,1]	64	21 (32,8)	NE [ NE; NE]	2,13	[1,32; 3,57]	0,0017*
Interaktion p-Wert									
0,7009									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	104 (56,2)	7,2 [ 2,8;15,3]	98	30 (30,6)	NE [ NE; NE]	2,26	[1,53; 3,46]	<0,0001*
>=65 Jahre	70	37 (52,9)	11,3 [ 2,9; NE]	33	14 (42,4)	NE [ NE; NE]	1,40	[0,78; 2,69]	0,2688
Interaktion p-Wert									
0,2108									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aac 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.3 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE PT: Ermuedung Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
FIGO Stadium									
III	182	99 (54,4)	8,5 [ 3,5;18,0]	89	31 (34,8)	NE [ NE; NE]	1,86	[1,26; 2,83]	0,0015*
IV	73	42 (57,5)	11,0 [ 2,1; NE]	42	13 (31,0)	NE [ NE; NE]	2,29	[1,27; 4,45]	0,0053*
Interaktion p-Wert									
0,5794									
Region									
Europa	245	141 (57,6)	6,3 [ 3,5;12,5]	125	44 (35,2)	NE [ NE; NE]	1,98	[1,42; 2,81]	<0,0001*
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	105 (55,3)	7,2 [ 3,5;13,4]	100	32 (32,0)	NE [ NE; NE]	2,11	[1,43; 3,18]	<0,0001*
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	32 (52,5)	15,3 [ 2,7; NE]	30	11 (36,7)	NE [ NE; NE]	1,63	[0,85; 3,39]	0,1471
Interaktion p-Wert									
0,5309									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	125 (54,8)	11,0 [ 4,1;15,8]	117	39 (33,3)	NE [ NE; NE]	1,97	[1,39; 2,86]	<0,0001*
>ULN	27	16 (59,3)	2,1 [ 0,5; NE]	14	5 (35,7)	NE [ NE; NE]	2,07	[0,81; 6,32]	0,1338
Interaktion p-Wert									
0,9320									
Histologisches Grading									
High grade	255	141 (55,3)	8,5 [ 3,5;15,3]	131	44 (33,6)	NE [ NE; NE]	1,98	[1,43; 2,81]	<0,0001*
Interaktion p-Wert									
NC									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	97 (58,4)	5,6 [ 2,5;12,5]	80	27 (33,8)	NE [ NE; NE]	2,25	[1,49; 3,52]	<0,0001*
Kein Tumorrest	79	39 (49,4)	15,8 [ 3,5; NE]	43	13 (30,2)	NE [ NE; NE]	1,69	[0,92; 3,28]	0,0902
Interaktion p-Wert									
0,4570									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aac 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.3 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE PT: Ermüdung  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	75 (51,4)	13,0 [ 4,9; NE]	78	23 (29,5)	NE [ NE; NE]	2,07	[1,32; 3,38]	0,0012*
Intervall	99	61 (61,6)	3,7 [ 2,1;11,8]	45	17 (37,8)	NE [ NE; NE]	1,98	[1,19; 3,50]	0,0082*
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	87 (55,1)	7,2 [ 3,5;18,0]	77	26 (33,8)	NE [ NE; NE]	1,90	[1,24; 3,00]	0,0025*
nicht tBRCAm	97	54 (55,7)	11,0 [ 2,7; NE]	54	18 (33,3)	NE [ NE; NE]	2,10	[1,26; 3,69]	0,0040*
Interaktion p-Wert									
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	10 (45,5)	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	45 (68,2)	2,4 [ 1,1; 6,9]	31	13 (41,9)	NE [ NE; NE]	2,29	[1,27; 4,43]	0,0050*
Nicht BRCAm	41	24 (58,5)	4,1 [ 1,4; NE]	22	12 (54,5)	8,3 [ 2,8; NE]	1,24	[0,63; 2,56]	0,5439
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3aac 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.4 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE SOC: Endokrine Erkrankungen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	48	5 (10,4)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	2 ( 2,7)	NE [ NE; NE]	38	3 ( 7,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	0	NE [ NE; NE]	20	1 ( 5,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	1 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	4 ( 2,7)	NE [ NE; NE]	65	5 ( 7,7)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	0	NE [ NE; NE]	66	4 ( 6,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	47	5 (10,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	2 ( 2,7)	NE [ NE; NE]	32	3 ( 9,4)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	0	NE [ NE; NE]	17	1 ( 5,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	1 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	3 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	67	5 ( 7,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	1 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	64	4 ( 6,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	3 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	98	9 ( 9,2)	NE [ NE; NE]	0,17	[0,04; 0,55]	0,0031*
>=65 Jahre	70	1 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	33	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3aad 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.4 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE SOC: Endokrine Erkrankungen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	4 ( 2,2)	NE [ NE; NE]	89	9 (10,1)	NE [ NE; NE]	0,20	[0,06; 0,63]	0,0053*
IV	73	0	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	4 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	125	9 ( 7,2)	NE [ NE; NE]	0,20	[0,06; 0,63]	0,0055*
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	4 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	100	8 ( 8,0)	NE [ NE; NE]	0,25	[0,07; 0,80]	0,0190*
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	0	NE [ NE; NE]	30	1 ( 3,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	3 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	117	9 ( 7,7)	NE [ NE; NE]	0,16	[0,03; 0,53]	0,0023*
>ULN	27	1 ( 3,7)	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	4 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	131	9 ( 6,9)	NE [ NE; NE]	0,21	[0,06; 0,65]	0,0063*
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	3 ( 1,8)	NE [ NE; NE]	80	8 (10,0)	NE [ NE; NE]	0,17	[0,04; 0,59]	0,0047*
Kein Tumorrest	79	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	43	1 ( 2,3)	NE [ NE; NE]	0,48	[0,02; 12,22]	0,6108
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3aad 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.4 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE SOC: Endokrine Erkrankungen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	78	6 ( 7,7)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	3 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	45	3 ( 6,7)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	4 ( 2,5)	NE [ NE; NE]	77	6 ( 7,8)	NE [ NE; NE]	0,28	[0,07; 0,998]	0,0496*
nicht tBRCAm	97	0	NE [ NE; NE]	54	3 ( 5,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	0	NE [ NE; NE]	7	2 (28,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	2 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	31	3 ( 9,7)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	0	NE [ NE; NE]	22	1 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3aad 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.5 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE PT: Dyspnoe Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis	[a]	n	Ereignis	[a]			
<b>1st line treatment outcome (IVRS)</b>									
NED [PDS]	92	15 (16,3)	NE [ NE; NE]	48	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	8,42	[1,71;152,21]	0,0049*
NED/CR [IDS]	74	4 ( 5,4)	NE [ NE; NE]	38	1 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	2,13	[0,31; 41,60]	0,4692
NED/CR [Chemo]	40	1 ( 2,5)	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	2 ( 4,1)	NE [ NE; NE]	25	1 ( 4,0)	NE [ NE; NE]	0,98	[0,09; 20,97]	0,9836
Interaktion p-Wert									
0,3674									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)</b>									
tBRCAm	150	11 ( 7,3)	NE [ NE; NE]	65	2 ( 3,1)	NE [ NE; NE]	2,41	[0,65; 15,55]	0,2087
nicht tBRCAm	105	11 (10,5)	NE [ NE; NE]	66	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	7,43	[1,45;135,83]	0,0122*
Interaktion p-Wert									
0,3692									
<b>1st line treatment outcome (eCRF)</b>									
NED [PDS]	89	13 (14,6)	NE [ NE; NE]	47	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	7,33	[1,46;133,04]	0,0111*
NED/CR [IDS]	74	5 ( 6,8)	NE [ NE; NE]	32	1 ( 3,1)	NE [ NE; NE]	2,35	[0,38; 44,94]	0,3950
NED/CR [Chemo]	39	2 ( 5,1)	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	1 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	34	1 ( 2,9)	NE [ NE; NE]	0,63	[0,02; 15,90]	0,7445
Interaktion p-Wert									
0,3554									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)</b>									
tBRCAm	147	10 ( 6,8)	NE [ NE; NE]	67	2 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	2,30	[0,61; 14,97]	0,2407
nicht tBRCAm	108	12 (11,1)	NE [ NE; NE]	64	1 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	7,62	[1,50;138,72]	0,0100*
Interaktion p-Wert									
0,3402									
<b>Alter [Jahre]</b>									
<65 Jahre	185	15 ( 8,1)	NE [ NE; NE]	98	2 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	4,11	[1,16; 26,06]	0,0262*
>=65 Jahre	70	7 (10,0)	NE [ NE; NE]	33	1 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	3,40	[0,60; 63,50]	0,1863
Interaktion p-Wert									
0,8855									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aae 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.5 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE PT: Dyspnoe Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis	[a]	n	Ereignis	[a]			
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	15 ( 8,2)	NE [ NE; NE]	89	2 ( 2,2)	NE [ NE; NE]	3,83	[1,08; 24,30]	0,0359*
IV	73	7 ( 9,6)	NE [ NE; NE]	42	1 ( 2,4)	NE [ NE; NE]	4,08	[0,73; 76,27]	0,1217
Interaktion p-Wert									
0,9617									
<b>Region</b>									
Europa	245	22 ( 9,0)	NE [ NE; NE]	125	3 ( 2,4)	NE [ NE; NE]	3,85	[1,33; 16,26]	0,0101*
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	15 ( 7,9)	NE [ NE; NE]	100	2 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	4,14	[1,17; 26,30]	0,0251*
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	6 ( 9,8)	NE [ NE; NE]	30	1 ( 3,3)	NE [ NE; NE]	2,86	[0,49; 54,11]	0,2734
Interaktion p-Wert									
0,7826									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	18 ( 7,9)	NE [ NE; NE]	117	3 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	3,15	[1,07; 13,47]	0,0365*
>ULN	27	4 (14,8)	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	22 ( 8,6)	NE [ NE; NE]	131	3 ( 2,3)	NE [ NE; NE]	3,89	[1,35; 16,46]	0,0094*
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	19 (11,4)	NE [ NE; NE]	80	2 ( 2,5)	NE [ NE; NE]	4,95	[1,44; 31,08]	0,0081*
Kein Tumorrest	79	2 ( 2,5)	NE [ NE; NE]	43	1 ( 2,3)	NE [ NE; NE]	1,02	[0,10; 21,90]	0,9880
Interaktion p-Wert									
0,2972									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aae 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.5 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE PT: Dyspnoe Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis				
		Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]		Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	15 (10,3)	NE [ NE; NE]	78	2 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	4,15	[1,17; 26,32]	0,0250*
Intervall	99	6 ( 6,1)	NE [ NE; NE]	45	1 ( 2,2)	NE [ NE; NE]	2,78	[0,47; 52,52]	0,2884
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	11 ( 7,0)	NE [ NE; NE]	77	2 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	2,70	[0,72; 17,42]	0,1512
nicht tBRCAm	97	11 (11,3)	NE [ NE; NE]	54	1 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	6,63	[1,29;121,23]	0,0195*
Interaktion p-Wert									
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	1 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	4 ( 6,1)	NE [ NE; NE]	31	1 ( 3,2)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	3 ( 7,3)	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aae 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.6 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis				
		Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]		Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	10 (10,9)	NE [ NE; NE]	48	11 (22,9)	NE [ NE; NE]	0,43	[0,18; 1,01]	0,0525
NED/CR [IDS]	74	8 (10,8)	NE [ NE; NE]	38	4 (10,5)	NE [ NE; NE]	1,04	[0,33; 3,90]	0,9486
NED/CR [Chemo]	40	4 (10,0)	NE [ NE; NE]	20	3 (15,0)	NE [ NE; NE]	0,62	[0,14; 3,13]	0,5322
PR	49	5 (10,2)	NE [ NE; NE]	25	6 (24,0)	NE [ NE; NE]	0,38	[0,11; 1,26]	0,1102
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	21 (14,0)	NE [ NE; NE]	65	11 (16,9)	NE [ NE; NE]	0,78	[0,39; 1,69]	0,5197
nicht tBRCAm	105	6 ( 5,7)	NE [ NE; NE]	66	13 (19,7)	NE [ NE; NE]	0,27	[0,09; 0,68]	0,0050*
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	7 ( 7,9)	NE [ NE; NE]	47	10 (21,3)	NE [ NE; NE]	0,34	[0,12; 0,87]	0,0255*
NED/CR [IDS]	74	10 (13,5)	NE [ NE; NE]	32	3 ( 9,4)	NE [ NE; NE]	1,53	[0,47; 6,82]	0,5041
NED/CR [Chemo]	39	3 ( 7,7)	NE [ NE; NE]	17	3 (17,6)	NE [ NE; NE]	0,39	[0,07; 2,12]	0,2590
PR	50	6 (12,0)	NE [ NE; NE]	34	7 (20,6)	NE [ NE; NE]	0,51	[0,16; 1,53]	0,2224
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	20 (13,6)	NE [ NE; NE]	67	11 (16,4)	NE [ NE; NE]	0,78	[0,38; 1,69]	0,5149
nicht tBRCAm	108	7 ( 6,5)	NE [ NE; NE]	64	13 (20,3)	NE [ NE; NE]	0,30	[0,11; 0,72]	0,0073*
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	20 (10,8)	NE [ NE; NE]	98	20 (20,4)	NE [ NE; NE]	0,50	[0,27; 0,93]	0,0282*
>=65 Jahre	70	7 (10,0)	NE [ NE; NE]	33	4 (12,1)	NE [ NE; NE]	0,76	[0,23; 2,89]	0,6618
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aaf 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.6 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	19 (10,4)	NE [ NE; NE]	89	15 (16,9)	NE [ NE; NE]	0,58	[0,30; 1,17]	0,1264
IV	73	8 (11,0)	NE [ NE; NE]	42	9 (21,4)	NE [ NE; NE]	0,47	[0,17; 1,22]	0,1184
Interaktion p-Wert									
<b>Region</b>									
Europa	245	27 (11,0)	NE [ NE; NE]	125	21 (16,8)	NE [ NE; NE]	0,61	[0,35; 1,10]	0,0977
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	3 (50,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	21 (11,1)	NE [ NE; NE]	100	17 (17,0)	NE [ NE; NE]	0,63	[0,33; 1,21]	0,1633
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	6 (9,8)	NE [ NE; NE]	30	7 (23,3)	NE [ NE; NE]	0,35	[0,11; 1,04]	0,0594
Interaktion p-Wert									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	23 (10,1)	NE [ NE; NE]	117	22 (18,8)	NE [ NE; NE]	0,50	[0,28; 0,91]	0,0229*
>ULN	27	4 (14,8)	NE [ NE; NE]	14	2 (14,3)	NE [ NE; NE]	0,91	[0,18; 6,57]	0,9149
Interaktion p-Wert									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	27 (10,6)	NE [ NE; NE]	131	24 (18,3)	NE [ NE; NE]	0,54	[0,31; 0,94]	0,0299*
Interaktion p-Wert									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	18 (10,8)	NE [ NE; NE]	80	14 (17,5)	NE [ NE; NE]	0,60	[0,30; 1,23]	0,1565
Kein Tumorrest	79	8 (10,1)	NE [ NE; NE]	43	9 (20,9)	NE [ NE; NE]	0,42	[0,16; 1,09]	0,0730
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aaf 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.6 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>Zeitpunkt der Debulking-Operation</b>									
Primär	146	12 (8,2)	NE [ NE; NE]	78	17 (21,8)	NE [ NE; NE]	0,34	[0,16; 0,70]	0,0038*
Intervall	99	14 (14,1)	NE [ NE; NE]	45	6 (13,3)	NE [ NE; NE]	1,04	[0,42; 2,94]	0,9350
Interaktion p-Wert									
<b>Myriad tBRCA-Status</b>									
tBRCAm	158	21 (13,3)	NE [ NE; NE]	77	12 (15,6)	NE [ NE; NE]	0,81	[0,40; 1,69]	0,5574
nicht tBRCAm	97	6 (6,2)	NE [ NE; NE]	54	12 (22,2)	NE [ NE; NE]	0,25	[0,09; 0,66]	0,0044*
Interaktion p-Wert									
<b>sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status</b>									
sBRCAm	22	2 (9,1)	NE [ NE; NE]	7	1 (14,3)	NE [ NE; NE]	0,52	[0,05; 11,27]	0,6130
gBRCAm	66	9 (13,6)	NE [ NE; NE]	31	5 (16,1)	NE [ NE; NE]	0,89	[0,31; 2,89]	0,8311
Nicht BRCAm	41	3 (7,3)	NE [ NE; NE]	22	3 (13,6)	NE [ NE; NE]	0,49	[0,09; 2,66]	0,3900
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aaf 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.7 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE PT: Proteinurie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	6 ( 6,5)	NE [ NE; NE]	48	9 (18,8)	NE [ NE; NE]	0,31	[0,10; 0,85]	0,0239*
NED/CR [IDS]	74	7 ( 9,5)	NE [ NE; NE]	38	3 ( 7,9)	NE [ NE; NE]	1,22	[0,34; 5,68]	0,7674
NED/CR [Chemo]	40	3 ( 7,5)	NE [ NE; NE]	20	3 (15,0)	NE [ NE; NE]	0,47	[0,09; 2,51]	0,3543
PR	49	3 ( 6,1)	NE [ NE; NE]	25	4 (16,0)	NE [ NE; NE]	0,36	[0,07; 1,64]	0,1818
Interaktion p-Wert									
0,4102									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	15 (10,0)	NE [ NE; NE]	65	9 (13,8)	NE [ NE; NE]	0,67	[0,30; 1,60]	0,3569
nicht tBRCAm	105	4 ( 3,8)	NE [ NE; NE]	66	10 (15,2)	NE [ NE; NE]	0,24	[0,07; 0,72]	0,0103*
Interaktion p-Wert									
0,1452									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	5 ( 5,6)	NE [ NE; NE]	47	8 (17,0)	NE [ NE; NE]	0,30	[0,09; 0,90]	0,0320*
NED/CR [IDS]	74	9 (12,2)	NE [ NE; NE]	32	2 ( 6,3)	NE [ NE; NE]	2,12	[0,55; 13,93]	0,2993
NED/CR [Chemo]	39	1 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	17	2 (11,8)	NE [ NE; NE]	0,20	[0,01; 2,09]	0,1724
PR	50	3 ( 6,0)	NE [ NE; NE]	34	6 (17,6)	NE [ NE; NE]	0,29	[0,06; 1,10]	0,0695
Interaktion p-Wert									
0,0915									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	14 ( 9,5)	NE [ NE; NE]	67	9 (13,4)	NE [ NE; NE]	0,66	[0,29; 1,58]	0,3349
nicht tBRCAm	108	5 ( 4,6)	NE [ NE; NE]	64	10 (15,6)	NE [ NE; NE]	0,29	[0,09; 0,80]	0,0173*
Interaktion p-Wert									
0,2213									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	14 ( 7,6)	NE [ NE; NE]	98	17 (17,3)	NE [ NE; NE]	0,41	[0,20; 0,83]	0,0135*
>=65 Jahre	70	5 ( 7,1)	NE [ NE; NE]	33	2 ( 6,1)	NE [ NE; NE]	1,12	[0,24; 7,80]	0,8939
Interaktion p-Wert									
0,2508									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aag 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.7 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE PT: Proteinurie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
FIGO Stadium									
III	182	14 ( 7,7)	NE [ NE; NE]	89	12 (13,5)	NE [ NE; NE]	0,54	[0,25; 1,18]	0,1187
IV	73	5 ( 6,8)	NE [ NE; NE]	42	7 (16,7)	NE [ NE; NE]	0,39	[0,12; 1,22]	0,1053
Interaktion p-Wert									
0,6513									
Region									
Europa	245	19 ( 7,8)	NE [ NE; NE]	125	16 (12,8)	NE [ NE; NE]	0,57	[0,29; 1,13]	0,1043
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	3 (50,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	15 ( 7,9)	NE [ NE; NE]	100	13 (13,0)	NE [ NE; NE]	0,61	[0,29; 1,29]	0,1900
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	4 ( 6,6)	NE [ NE; NE]	30	6 (20,0)	NE [ NE; NE]	0,26	[0,07; 0,90]	0,0335*
Interaktion p-Wert									
0,2452									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	17 ( 7,5)	NE [ NE; NE]	117	17 (14,5)	NE [ NE; NE]	0,49	[0,25; 0,96]	0,0388*
>ULN	27	2 ( 7,4)	NE [ NE; NE]	14	2 (14,3)	NE [ NE; NE]	0,43	[0,05; 3,61]	0,4093
Interaktion p-Wert									
0,9090									
Histologisches Grading									
High grade	255	19 ( 7,5)	NE [ NE; NE]	131	19 (14,5)	NE [ NE; NE]	0,48	[0,25; 0,92]	0,0267*
Interaktion p-Wert									
NC									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	15 ( 9,0)	NE [ NE; NE]	80	11 (13,8)	NE [ NE; NE]	0,65	[0,30; 1,44]	0,2772
Kein Tumorrest	79	4 ( 5,1)	NE [ NE; NE]	43	7 (16,3)	NE [ NE; NE]	0,27	[0,07; 0,90]	0,0328*
Interaktion p-Wert									
0,2349									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aag 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.7 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE PT: Proteinurie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	8 ( 5,5)	NE [ NE; NE]	78	14 (17,9)	NE [ NE; NE]	0,28	[0,11; 0,65]	0,0030*
Intervall	99	11 (11,1)	NE [ NE; NE]	45	4 ( 8,9)	NE [ NE; NE]	1,25	[0,43; 4,53]	0,6931
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	16 (10,1)	NE [ NE; NE]	77	10 (13,0)	NE [ NE; NE]	0,72	[0,33; 1,65]	0,4312
nicht tBRCAm	97	3 ( 3,1)	NE [ NE; NE]	54	9 (16,7)	NE [ NE; NE]	0,18	[0,04; 0,60]	0,0046*
Interaktion p-Wert									
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	2 ( 9,1)	NE [ NE; NE]	7	1 (14,3)	NE [ NE; NE]	0,51	[0,05; 10,99]	0,5998
gBRCAm	66	7 (10,6)	NE [ NE; NE]	31	5 (16,1)	NE [ NE; NE]	0,66	[0,21; 2,24]	0,4909
Nicht BRCAm	41	2 ( 4,9)	NE [ NE; NE]	22	2 ( 9,1)	NE [ NE; NE]	0,51	[0,06; 4,24]	0,5034
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aag 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.8 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	53 (57,6)	4,8 [ 2,8;23,5]	48	15 (31,3)	NE [ NE; NE]	2,35	[1,36; 4,32]	0,0017*
NED/CR [IDS]	74	49 (66,2)	2,1 [ 1,4; 6,2]	38	13 (34,2)	NE [ NE; NE]	2,56	[1,43; 4,92]	0,0011*
NED/CR [Chemo]	40	20 (50,0)	12,5 [ 2,8; NE]	20	7 (35,0)	NE [ NE; NE]	1,64	[0,72; 4,17]	0,2451
PR	49	26 (53,1)	11,1 [ 2,1; NE]	25	6 (24,0)	NE [ NE; NE]	2,87	[1,26; 7,72]	0,0102*
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	84 (56,0)	7,2 [ 2,8;18,0]	65	22 (33,8)	NE [ NE; NE]	2,01	[1,28; 3,30]	0,0019*
nicht tBRCAm	105	64 (61,0)	2,8 [ 2,1;12,5]	66	19 (28,8)	NE [ NE; NE]	2,85	[1,74; 4,90]	<0,0001*
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	52 (58,4)	4,8 [ 2,8;23,5]	47	14 (29,8)	NE [ NE; NE]	2,56	[1,46; 4,80]	0,0007*
NED/CR [IDS]	74	48 (64,9)	3,4 [ 1,9; 8,2]	32	10 (31,3)	NE [ NE; NE]	2,80	[1,48; 5,88]	0,0010*
NED/CR [Chemo]	39	17 (43,6)	NE [ NE; NE]	17	7 (41,2)	NE [ NE; NE]	1,07	[0,46; 2,76]	0,8827
PR	50	29 (58,0)	2,8 [ 2,0; NE]	34	10 (29,4)	NE [ NE; NE]	2,56	[1,29; 5,54]	0,0063*
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	83 (56,5)	7,2 [ 2,8;18,0]	67	23 (34,3)	NE [ NE; NE]	2,00	[1,28; 3,25]	0,0018*
nicht tBRCAm	108	65 (60,2)	2,8 [ 2,1;13,8]	64	18 (28,1)	NE [ NE; NE]	2,87	[1,74; 4,99]	<0,0001*
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	103 (55,7)	7,2 [ 2,8;18,0]	98	31 (31,6)	NE [ NE; NE]	2,18	[1,48; 3,32]	<0,0001*
>=65 Jahre	70	45 (64,3)	2,7 [ 1,4;12,3]	33	10 (30,3)	NE [ NE; NE]	2,87	[1,51; 6,03]	0,0009*
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aah 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.8 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=131)				2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	107 (58,8)	3,7 [ 2,6;15,3]	89	26 (29,2)	NE [ NE; NE]	2,69	[1,78; 4,21]	<0,0001*
IV	73	41 (56,2)	11,1 [ 2,8; NE]	42	15 (35,7)	NE [ NE; NE]	1,78	[1,01; 3,31]	0,0478*
Interaktion p-Wert									
<b>Region</b>									
Europa	245	139 (56,7)	5,6 [ 2,8;13,8]	125	37 (29,6)	NE [ NE; NE]	2,46	[1,73; 3,58]	<0,0001*
Japan	10	9 (90,0)	2,1 [ 0,3; 2,8]	6	4 (66,7)	0,7 [ 0,3; NE]	1,40	[0,45; 5,16]	0,5717
Interaktion p-Wert									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	109 (57,4)	4,7 [ 2,8;12,5]	100	29 (29,0)	NE [ NE; NE]	2,59	[1,74; 3,97]	<0,0001*
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	37 (60,7)	5,4 [ 2,0;21,7]	30	12 (40,0)	NE [ NE; NE]	1,71	[0,92; 3,42]	0,0934
Interaktion p-Wert									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	131 (57,5)	6,2 [ 2,8;12,5]	117	35 (29,9)	NE [ NE; NE]	2,45	[1,70; 3,61]	<0,0001*
>ULN	27	17 (63,0)	2,7 [ 1,1; NE]	14	6 (42,9)	NE [ NE; NE]	1,82	[0,76; 5,04]	0,1889
Interaktion p-Wert									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	148 (58,0)	4,8 [ 2,8;12,3]	131	41 (31,3)	NE [ NE; NE]	2,35	[1,68; 3,37]	<0,0001*
Interaktion p-Wert									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	102 (61,4)	3,5 [ 2,7;10,4]	80	24 (30,0)	NE [ NE; NE]	2,74	[1,78; 4,37]	<0,0001*
Kein Tumorrest	79	41 (51,9)	11,2 [ 2,7; NE]	43	14 (32,6)	NE [ NE; NE]	1,82	[1,02; 3,47]	0,0425*
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3aah 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.8 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=131)				2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>Zeitpunkt der Debulking-Operation</b>									
Primär	146	77 (52,7)	12,5 [ 3,4; NE]	78	21 (26,9)	NE [ NE; NE]	2,45	[1,54; 4,07]	<0,0001*
Intervall	99	66 (66,7)	2,7 [ 2,0; 5,6]	45	17 (37,8)	NE [ NE; NE]	2,26	[1,36; 3,98]	0,0013*
Interaktion p-Wert									
<b>Myriad tBRCA-Status</b>									
tBRCAm	158	93 (58,9)	4,7 [ 2,7;12,3]	77	23 (29,9)	NE [ NE; NE]	2,53	[1,63; 4,10]	<0,0001*
nicht tBRCAm	97	55 (56,7)	5,4 [ 2,1;23,5]	54	18 (33,3)	NE [ NE; NE]	2,12	[1,27; 3,71]	0,0036*
Interaktion p-Wert									
<b>sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status</b>									
sBRCAm	22	14 (63,6)	2,8 [ 0,5; NE]	7	2 (28,6)	NE [ NE; NE]	2,95	[0,82; 18,82]	0,1031
gBRCAm	66	41 (62,1)	2,8 [ 2,1; 9,7]	31	14 (45,2)	NE [ NE; NE]	1,82	[1,02; 3,47]	0,0431*
Nicht BRCAm	41	27 (65,9)	2,8 [ 1,1;18,0]	22	7 (31,8)	NE [ NE; NE]	2,55	[1,17; 6,35]	0,0169*
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3aah 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.9 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE PT: Anaemie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
<b>1st line treatment outcome (IVRS)</b>									
NED [PDS]	92	37 (40,2)	NE [ NE; NE]	48	8 (16,7)	NE [ NE; NE]	2,98	[1,46; 6,90]	0,0019*
NED/CR [IDS]	74	34 (45,9)	21,7 [ 4,6; NE]	38	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	13 (32,5)	NE [ NE; NE]	20	1 ( 5,0)	NE [ NE; NE]	7,15	[1,42;129,87]	0,0123*
PR	49	18 (36,7)	NE [ NE; NE]	25	3 (12,0)	NE [ NE; NE]	3,78	[1,28; 16,12]	0,0139*
Interaktion p-Wert									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)</b>									
tBRCAm	150	55 (36,7)	NE [ NE; NE]	65	7 (10,8)	NE [ NE; NE]	4,00	[1,95; 9,64]	<0,0001*
nicht tBRCAm	105	47 (44,8)	NE [ NE; NE]	66	5 ( 7,6)	NE [ NE; NE]	7,66	[3,35; 22,08]	<0,0001*
Interaktion p-Wert									
<b>1st line treatment outcome (eCRF)</b>									
NED [PDS]	89	35 (39,3)	NE [ NE; NE]	47	8 (17,0)	NE [ NE; NE]	2,82	[1,38; 6,54]	0,0037*
NED/CR [IDS]	74	32 (43,2)	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	11 (28,2)	NE [ NE; NE]	17	1 ( 5,9)	NE [ NE; NE]	5,06	[0,98; 92,48]	0,0528
PR	50	22 (44,0)	NE [ NE; NE]	34	3 ( 8,8)	NE [ NE; NE]	6,03	[2,09; 25,49]	0,0003*
Interaktion p-Wert									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)</b>									
tBRCAm	147	55 (37,4)	NE [ NE; NE]	67	7 (10,4)	NE [ NE; NE]	4,23	[2,06; 10,20]	<0,0001*
nicht tBRCAm	108	47 (43,5)	NE [ NE; NE]	64	5 ( 7,8)	NE [ NE; NE]	7,15	[3,13; 20,62]	<0,0001*
Interaktion p-Wert									
<b>Alter [Jahre]</b>									
<65 Jahre	185	70 (37,8)	NE [ NE; NE]	98	9 ( 9,2)	NE [ NE; NE]	4,88	[2,57; 10,49]	<0,0001*
>=65 Jahre	70	32 (45,7)	NE [ NE; NE]	33	3 ( 9,1)	NE [ NE; NE]	6,80	[2,43; 28,30]	<0,0001*
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aai 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.9 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE PT: Anaemie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	73 (40,1)	NE [ NE; NE]	89	9 (10,1)	NE [ NE; NE]	4,94	[2,61; 10,61]	<0,0001*
IV	73	29 (39,7)	NE [ NE; NE]	42	3 ( 7,1)	NE [ NE; NE]	6,57	[2,33; 27,44]	<0,0001*
Interaktion p-Wert									
<b>Region</b>									
Europa	245	96 (39,2)	NE [ NE; NE]	125	12 ( 9,6)	NE [ NE; NE]	4,93	[2,82; 9,48]	<0,0001*
Japan	10	6 (60,0)	2,8 [ 0,3; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	74 (38,9)	NE [ NE; NE]	100	8 ( 8,0)	NE [ NE; NE]	6,14	[3,15; 13,84]	<0,0001*
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	28 (45,9)	NE [ NE; NE]	30	4 (13,3)	NE [ NE; NE]	3,89	[1,53; 13,16]	0,0029*
Interaktion p-Wert									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	89 (39,0)	NE [ NE; NE]	117	11 ( 9,4)	NE [ NE; NE]	5,06	[2,83; 10,04]	<0,0001*
>ULN	27	13 (48,1)	NE [ NE; NE]	14	1 ( 7,1)	NE [ NE; NE]	8,66	[1,73;157,31]	0,0049*
Interaktion p-Wert									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	102 (40,0)	NE [ NE; NE]	131	12 ( 9,2)	NE [ NE; NE]	5,35	[3,07; 10,26]	<0,0001*
Interaktion p-Wert									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	69 (41,6)	NE [ NE; NE]	80	8 (10,0)	NE [ NE; NE]	5,32	[2,72; 12,01]	<0,0001*
Kein Tumorrest	79	28 (35,4)	NE [ NE; NE]	43	2 ( 4,7)	NE [ NE; NE]	8,56	[2,58; 53,08]	<0,0001*
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aai 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.9 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE PT: Anaemie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	52 (35,6)	NE [ NE; NE]	78	10 (12,8)	NE [ NE; NE]	3,27	[1,74; 6,83]	0,0001*
Intervall	99	45 (45,5)	NE [ NE; NE]	45	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	63 (39,9)	NE [ NE; NE]	77	6 ( 7,8)	NE [ NE; NE]	6,25	[2,94; 16,17]	<0,0001*
nicht tBRCAm	97	39 (40,2)	NE [ NE; NE]	54	6 (11,1)	NE [ NE; NE]	4,46	[2,04; 11,73]	<0,0001*
Interaktion p-Wert									
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	10 (45,5)	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	27 (40,9)	NE [ NE; NE]	31	4 (12,9)	NE [ NE; NE]	4,11	[1,61; 13,93]	0,0020*
Nicht BRCAm	41	20 (48,8)	21,7 [ 2,8; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aa1 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.10 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE PT: Leukopenie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	16 (17,4)	NE [ NE; NE]	48	3 ( 6,3)	NE [ NE; NE]	2,78	[0,93; 11,96]	0,0701
NED/CR [IDS]	74	17 (23,0)	NE [ NE; NE]	38	5 (13,2)	NE [ NE; NE]	1,79	[0,71; 5,44]	0,2303
NED/CR [Chemo]	40	7 (17,5)	NE [ NE; NE]	20	2 (10,0)	NE [ NE; NE]	1,86	[0,45; 12,50]	0,4140
PR	49	6 (12,2)	NE [ NE; NE]	25	1 ( 4,0)	NE [ NE; NE]	3,07	[0,52; 58,04]	0,2390
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	26 (17,3)	NE [ NE; NE]	65	4 ( 6,2)	NE [ NE; NE]	2,89	[1,13; 9,80]	0,0254*
nicht tBRCAm	105	20 (19,0)	NE [ NE; NE]	66	7 (10,6)	NE [ NE; NE]	1,82	[0,81; 4,65]	0,1534
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	18 (20,2)	NE [ NE; NE]	47	3 ( 6,4)	NE [ NE; NE]	3,23	[1,09; 13,81]	0,0322*
NED/CR [IDS]	74	16 (21,6)	NE [ NE; NE]	32	5 (15,6)	NE [ NE; NE]	1,41	[0,55; 4,31]	0,4921
NED/CR [Chemo]	39	3 ( 7,7)	NE [ NE; NE]	17	1 ( 5,9)	NE [ NE; NE]	1,32	[0,17; 26,64]	0,8071
PR	50	9 (18,0)	NE [ NE; NE]	34	2 ( 5,9)	NE [ NE; NE]	3,11	[0,80; 20,41]	0,1063
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	26 (17,7)	NE [ NE; NE]	67	5 ( 7,5)	NE [ NE; NE]	2,43	[1,02; 7,19]	0,0458*
nicht tBRCAm	108	20 (18,5)	NE [ NE; NE]	64	6 ( 9,4)	NE [ NE; NE]	2,00	[0,85; 5,47]	0,1153
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	29 (15,7)	NE [ NE; NE]	98	8 ( 8,2)	NE [ NE; NE]	1,96	[0,94; 4,60]	0,0747
>=65 Jahre	70	17 (24,3)	NE [ NE; NE]	33	3 ( 9,1)	NE [ NE; NE]	2,69	[0,90; 11,53]	0,0784
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aa1 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.10 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE PT: Leukopenie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	38 (20,9)	NE [ NE; NE]	89	7 ( 7,9)	NE [ NE; NE]	2,79	[1,33; 6,83]	0,0054*
IV	73	8 (11,0)	NE [ NE; NE]	42	4 ( 9,5)	NE [ NE; NE]	1,09	[0,34; 4,08]	0,8907
Interaktion p-Wert									
<b>Region</b>									
Europa	245	39 (15,9)	NE [ NE; NE]	125	7 ( 5,6)	NE [ NE; NE]	2,89	[1,38; 7,07]	0,0038*
Japan	10	7 (70,0)	2,4 [ 0,7;18,0]	6	4 (66,7)	2,6 [ 0,5; NE]	1,11	[0,33; 4,26]	0,8664
Interaktion p-Wert									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	34 (17,9)	NE [ NE; NE]	100	8 ( 8,0)	NE [ NE; NE]	2,33	[1,14; 5,42]	0,0196*
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	11 (18,0)	NE [ NE; NE]	30	3 (10,0)	NE [ NE; NE]	1,67	[0,52; 7,38]	0,4113
Interaktion p-Wert									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	41 (18,0)	NE [ NE; NE]	117	11 ( 9,4)	NE [ NE; NE]	1,97	[1,05; 4,04]	0,0337*
>ULN	27	5 (18,5)	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	46 (18,0)	NE [ NE; NE]	131	11 ( 8,4)	NE [ NE; NE]	2,19	[1,18; 4,45]	0,0123*
Interaktion p-Wert									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	34 (20,5)	NE [ NE; NE]	80	8 (10,0)	NE [ NE; NE]	2,09	[1,02; 4,86]	0,0440*
Kein Tumorrest	79	9 (11,4)	NE [ NE; NE]	43	3 ( 7,0)	NE [ NE; NE]	1,61	[0,48; 7,26]	0,4590
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aaaj 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.10 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE PT: Leukopenie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>Zeitpunkt der Debulking-Operation</b>									
Primär	146	22 (15,1)	NE [ NE; NE]	78	5 ( 6,4)	NE [ NE; NE]	2,38	[0,97; 7,11]	0,0574
Intervall	99	21 (21,2)	NE [ NE; NE]	45	6 (13,3)	NE [ NE; NE]	1,58	[0,68; 4,31]	0,3043
Interaktion p-Wert									
<b>Myriad tBRCA-Status</b>									
tBRCAm	158	28 (17,7)	NE [ NE; NE]	77	6 ( 7,8)	NE [ NE; NE]	2,31	[1,02; 6,18]	0,0431*
nicht tBRCAm	97	18 (18,6)	NE [ NE; NE]	54	5 ( 9,3)	NE [ NE; NE]	2,05	[0,82; 6,21]	0,1318
Interaktion p-Wert									
<b>sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status</b>									
sBRCAm	22	7 (31,8)	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	13 (19,7)	NE [ NE; NE]	31	3 ( 9,7)	NE [ NE; NE]	2,18	[0,70; 9,50]	0,1905
Nicht BRCAm	41	10 (24,4)	NE [ NE; NE]	22	3 (13,6)	NE [ NE; NE]	1,87	[0,57; 8,35]	0,3171
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aaaj 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.11 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE PT: Lymphopenie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>1st line treatment outcome (IVRS)</b>									
NED [PDS]	92	23 (25,0)	NE [ NE; NE]	48	2 ( 4,2)	NE [ NE; NE]	5,95	[1,76; 37,07]	0,0020*
NED/CR [IDS]	74	22 (29,7)	NE [ NE; NE]	38	3 ( 7,9)	NE [ NE; NE]	4,41	[1,53; 18,65]	0,0041*
NED/CR [Chemo]	40	7 (17,5)	NE [ NE; NE]	20	3 (15,0)	NE [ NE; NE]	1,11	[0,31; 5,14]	0,8832
PR	49	8 (16,3)	NE [ NE; NE]	25	2 ( 8,0)	NE [ NE; NE]	2,12	[0,53; 14,05]	0,3086
Interaktion p-Wert									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)</b>									
tBRCAm	150	36 (24,0)	NE [ NE; NE]	65	4 ( 6,2)	NE [ NE; NE]	4,13	[1,65; 13,82]	0,0012*
nicht tBRCAm	105	24 (22,9)	NE [ NE; NE]	66	6 ( 9,1)	NE [ NE; NE]	2,58	[1,13; 6,97]	0,0239*
Interaktion p-Wert									
<b>1st line treatment outcome (eCRF)</b>									
NED [PDS]	89	23 (25,8)	NE [ NE; NE]	47	2 ( 4,3)	NE [ NE; NE]	6,14	[1,82; 38,23]	0,0016*
NED/CR [IDS]	74	18 (24,3)	NE [ NE; NE]	32	1 ( 3,1)	NE [ NE; NE]	8,90	[1,84;160,16]	0,0030*
NED/CR [Chemo]	39	7 (17,9)	NE [ NE; NE]	17	4 (23,5)	NE [ NE; NE]	0,67	[0,20; 2,56]	0,5319
PR	50	11 (22,0)	NE [ NE; NE]	34	3 ( 8,8)	NE [ NE; NE]	2,65	[0,83; 11,71]	0,1053
Interaktion p-Wert									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)</b>									
tBRCAm	147	35 (23,8)	NE [ NE; NE]	67	4 ( 6,0)	NE [ NE; NE]	4,20	[1,68; 14,05]	0,0011*
nicht tBRCAm	108	25 (23,1)	NE [ NE; NE]	64	6 ( 9,4)	NE [ NE; NE]	2,55	[1,12; 6,87]	0,0248*
Interaktion p-Wert									
<b>Alter [Jahre]</b>									
<65 Jahre	185	34 (18,4)	NE [ NE; NE]	98	7 ( 7,1)	NE [ NE; NE]	2,61	[1,23; 6,44]	0,0108*
>=65 Jahre	70	26 (37,1)	NE [ NE; NE]	33	3 ( 9,1)	NE [ NE; NE]	4,55	[1,60; 19,10]	0,0026*
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CL) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aak 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.11 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE PT: Lymphopenie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	46 (25,3)	NE [ NE; NE]	89	4 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	6,10	[2,48; 20,22]	<0,0001*
IV	73	14 (19,2)	NE [ NE; NE]	42	6 (14,3)	NE [ NE; NE]	1,27	[0,51; 3,60]	0,6153
Interaktion p-Wert									
<b>Region</b>									
Europa	245	56 (22,9)	NE [ NE; NE]	125	7 ( 5,6)	NE [ NE; NE]	4,29	[2,09; 10,34]	<0,0001*
Japan	10	4 (40,0)	NE [ NE; NE]	6	3 (50,0)	NE [ NE; NE]	0,67	[0,15; 3,42]	0,6072
Interaktion p-Wert									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	39 (20,5)	NE [ NE; NE]	100	6 ( 6,0)	NE [ NE; NE]	3,61	[1,65; 9,49]	0,0007*
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	20 (32,8)	NE [ NE; NE]	30	4 (13,3)	NE [ NE; NE]	2,43	[0,92; 8,35]	0,0766
Interaktion p-Wert									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	52 (22,8)	NE [ NE; NE]	117	8 ( 6,8)	NE [ NE; NE]	3,49	[1,76; 7,96]	0,0002*
>ULN	27	8 (29,6)	NE [ NE; NE]	14	2 (14,3)	NE [ NE; NE]	2,04	[0,51; 13,49]	0,3370
Interaktion p-Wert									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	60 (23,5)	NE [ NE; NE]	131	10 ( 7,6)	NE [ NE; NE]	3,21	[1,72; 6,67]	0,0001*
Interaktion p-Wert									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	42 (25,3)	NE [ NE; NE]	80	3 ( 3,8)	NE [ NE; NE]	7,23	[2,63; 29,84]	<0,0001*
Kein Tumorrest	79	16 (20,3)	NE [ NE; NE]	43	6 (14,0)	NE [ NE; NE]	1,40	[0,58; 3,92]	0,4676
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CL) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aak 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.11 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE PT: Lymphopenie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	30 (20,5)	NE [ NE; NE]	78	3 ( 3,8)	NE [ NE; NE]	5,35	[1,91; 22,32]	0,0006*
Intervall	99	28 (28,3)	NE [ NE; NE]	45	6 (13,3)	NE [ NE; NE]	2,30	[1,02; 6,15]	0,0446*
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	38 (24,1)	NE [ NE; NE]	77	4 ( 5,2)	NE [ NE; NE]	4,91	[1,97; 16,39]	0,0002*
nicht tBRCAm	97	22 (22,7)	NE [ NE; NE]	54	6 (11,1)	NE [ NE; NE]	2,07	[0,89; 5,62]	0,0932
Interaktion p-Wert									
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	8 (36,4)	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	20 (30,3)	NE [ NE; NE]	31	3 ( 9,7)	NE [ NE; NE]	3,73	[1,28; 15,82]	0,0135*
Nicht BRCAm	41	14 (34,1)	NE [ NE; NE]	22	5 (22,7)	NE [ NE; NE]	1,43	[0,55; 4,43]	0,4798
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aak 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.12 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	64 (69,6)	0,9 [ 0,3; 2,5]	48	32 (66,7)	4,2 [ 1,8;12,5]	1,38	[0,91; 2,13]	0,1338
NED/CR [IDS]	74	64 (86,5)	0,5 [ 0,2; 1,4]	38	28 (73,7)	4,2 [ 1,4;10,0]	1,65	[1,07; 2,61]	0,0237*
NED/CR [Chemo]	40	29 (72,5)	0,6 [ 0,2; 8,7]	20	13 (65,0)	7,2 [ 0,9; NE]	1,39	[0,74; 2,77]	0,3150
PR	49	32 (65,3)	4,1 [ 0,3;15,7]	25	10 (40,0)	NE [ NE; NE]	2,13	[1,08; 4,56]	0,0274*
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	115 (76,7)	0,7 [ 0,4; 1,9]	65	39 (60,0)	7,7 [ 3,4;22,6]	1,75	[1,23; 2,56]	0,0016*
nicht tBRCAm	105	74 (70,5)	1,0 [ 0,3; 3,3]	66	44 (66,7)	4,6 [ 2,1;10,6]	1,34	[0,93; 1,96]	0,1221
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	62 (69,7)	0,9 [ 0,3; 2,7]	47	30 (63,8)	6,9 [ 2,1;13,0]	1,48	[0,96; 2,31]	0,0739
NED/CR [IDS]	74	61 (82,4)	0,6 [ 0,2; 1,6]	32	25 (78,1)	4,2 [ 1,4; 9,7]	1,50	[0,95; 2,44]	0,0797
NED/CR [Chemo]	39	28 (71,8)	0,6 [ 0,2; 9,7]	17	10 (58,8)	7,8 [ 0,5;19,0]	1,37	[0,69; 2,97]	0,3790
PR	50	36 (72,0)	2,0 [ 0,3; 9,0]	34	17 (50,0)	9,7 [ 3,4; NE]	1,84	[1,05; 3,36]	0,0325*
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	113 (76,9)	0,8 [ 0,5; 1,9]	67	41 (61,2)	7,7 [ 2,9;14,4]	1,70	[1,20; 2,46]	0,0026*
nicht tBRCAm	108	76 (70,4)	1,0 [ 0,3; 3,3]	64	42 (65,6)	4,8 [ 2,1;10,7]	1,38	[0,95; 2,03]	0,0899
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	136 (73,5)	0,7 [ 0,3; 1,6]	98	59 (60,2)	7,8 [ 3,6;13,0]	1,69	[1,25; 2,31]	0,0006*
>=65 Jahre	70	53 (75,7)	1,5 [ 0,4; 4,7]	33	24 (72,7)	3,5 [ 0,8;10,6]	1,21	[0,76; 2,00]	0,4297
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aal 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.12 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	136 (74,7)	0,8 [ 0,4; 1,9]	89	61 (68,5)	4,6 [ 2,1; 9,7]	1,41	[1,05; 1,92]	0,0234*
IV	73	53 (72,6)	0,8 [ 0,3; 2,6]	42	22 (52,4)	10,7 [ 3,7; NE]	1,91	[1,17; 3,20]	0,0085*
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	185 (75,5)	0,8 [ 0,4; 1,6]	125	79 (63,2)	6,9 [ 3,3;10,6]	1,59	[1,22; 2,08]	0,0004*
Japan	10	4 (40,0)	NE [ NE; NE]	6	4 (66,7)	14,3 [ 1,4; NE]	0,69	[0,16; 2,93]	0,6036
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	139 (73,2)	0,8 [ 0,4; 2,0]	100	60 (60,0)	9,0 [ 3,3;14,4]	1,64	[1,22; 2,24]	0,0010*
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	47 (77,0)	1,4 [ 0,2; 4,7]	30	22 (73,3)	4,5 [ 2,7; 7,8]	1,30	[0,79; 2,20]	0,2988
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	168 (73,7)	0,8 [ 0,4; 2,0]	117	74 (63,2)	6,9 [ 3,3;10,7]	1,52	[1,16; 2,01]	0,0023*
>ULN	27	21 (77,8)	0,7 [ 0,1; 4,8]	14	9 (64,3)	8,3 [ 0,6; NE]	1,81	[0,85; 4,15]	0,1256
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	189 (74,1)	0,8 [ 0,5; 1,9]	131	83 (63,4)	6,9 [ 3,4;10,6]	1,55	[1,20; 2,01]	0,0007*
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	125 (75,3)	0,8 [ 0,3; 1,4]	80	56 (70,0)	4,2 [ 2,6;10,0]	1,47	[1,08; 2,04]	0,0140*
Kein Tumorrest	79	56 (70,9)	1,2 [ 0,3; 6,1]	43	24 (55,8)	9,0 [ 2,9; NE]	1,51	[0,95; 2,48]	0,0851
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3aal 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.12 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	99 (67,8)	1,1 [ 0,4; 3,7]	78	48 (61,5)	7,2 [ 2,8;13,0]	1,41	[1,01; 2,01]	0,0457*
Intervall	99	82 (82,8)	0,6 [ 0,3; 1,4]	45	32 (71,1)	4,6 [ 1,4; 9,7]	1,55	[1,04; 2,36]	0,0321*
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	119 (75,3)	0,7 [ 0,4; 1,9]	77	48 (62,3)	5,0 [ 2,8;13,0]	1,60	[1,15; 2,26]	0,0049*
nicht tBRCAm	97	70 (72,2)	1,3 [ 0,3; 3,4]	54	35 (64,8)	7,7 [ 2,6;11,3]	1,46	[0,98; 2,22]	0,0611
Interaktion p-Wert									
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	16 (72,7)	0,6 [ 0,1; 9,0]	7	3 (42,9)	NE [ NE; NE]	2,10	[0,70; 9,03]	0,2016
gBRCAm	66	56 (84,8)	0,6 [ 0,2; 1,6]	31	21 (67,7)	4,6 [ 2,8;22,6]	1,92	[1,18; 3,26]	0,0081*
Nicht BRCAm	41	30 (73,2)	1,4 [ 0,2; 3,4]	22	15 (68,2)	4,6 [ 0,9;10,7]	1,39	[0,76; 2,65]	0,2943
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3aal 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.13 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE PT: Erbrechen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	23 (25,0)	NE [ NE; NE]	48	7 (14,6)	NE [ NE; NE]	1,80	[0,81; 4,54]	0,1539
NED/CR [IDS]	74	18 (24,3)	NE [ NE; NE]	38	6 (15,8)	NE [ NE; NE]	1,58	[0,66; 4,37]	0,3133
NED/CR [Chemo]	40	4 (10,0)	NE [ NE; NE]	20	1 ( 5,0)	NE [ NE; NE]	2,00	[0,30; 39,05]	0,5097
PR	49	9 (18,4)	NE [ NE; NE]	25	2 ( 8,0)	NE [ NE; NE]	2,50	[0,64; 16,40]	0,2001
Interaktion p-Wert									
0,9655									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	34 (22,7)	NE [ NE; NE]	65	7 (10,8)	NE [ NE; NE]	2,21	[1,04; 5,43]	0,0389*
nicht tBRCAm	105	20 (19,0)	NE [ NE; NE]	66	9 (13,6)	NE [ NE; NE]	1,45	[0,68; 3,36]	0,3420
Interaktion p-Wert									
0,4680									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	21 (23,6)	NE [ NE; NE]	47	7 (14,9)	NE [ NE; NE]	1,68	[0,75; 4,25]	0,2189
NED/CR [IDS]	74	17 (23,0)	NE [ NE; NE]	32	4 (12,5)	NE [ NE; NE]	1,94	[0,72; 6,75]	0,2033
NED/CR [Chemo]	39	5 (12,8)	NE [ NE; NE]	17	2 (11,8)	NE [ NE; NE]	1,08	[0,23; 7,56]	0,9235
PR	50	9 (18,0)	NE [ NE; NE]	34	3 ( 8,8)	NE [ NE; NE]	2,07	[0,62; 9,34]	0,2495
Interaktion p-Wert									
0,9370									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	33 (22,4)	NE [ NE; NE]	67	7 (10,4)	NE [ NE; NE]	2,25	[1,06; 5,54]	0,0348*
nicht tBRCAm	108	21 (19,4)	NE [ NE; NE]	64	9 (14,1)	NE [ NE; NE]	1,44	[0,68; 3,31]	0,3516
Interaktion p-Wert									
0,4360									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	43 (23,2)	NE [ NE; NE]	98	10 (10,2)	NE [ NE; NE]	2,44	[1,28; 5,13]	0,0059*
>=65 Jahre	70	11 (15,7)	NE [ NE; NE]	33	6 (18,2)	NE [ NE; NE]	0,84	[0,32; 2,43]	0,7286
Interaktion p-Wert									
0,0909									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aam 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.13 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE PT: Erbrechen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
FIGO Stadium									
III	182	41 (22,5)	NE [ NE; NE]	89	12 (13,5)	NE [ NE; NE]	1,79	[0,97; 3,57]	0,0621
IV	73	13 (17,8)	NE [ NE; NE]	42	4 ( 9,5)	NE [ NE; NE]	1,83	[0,65; 6,49]	0,2693
Interaktion p-Wert									
0,9770									
Region									
Europa	245	54 (22,0)	NE [ NE; NE]	125	14 (11,2)	NE [ NE; NE]	2,07	[1,18; 3,87]	0,0099*
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	2 (33,3)	24,0 [ 1,4; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	41 (21,6)	NE [ NE; NE]	100	11 (11,0)	NE [ NE; NE]	2,07	[1,10; 4,23]	0,0225*
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	13 (21,3)	NE [ NE; NE]	30	5 (16,7)	NE [ NE; NE]	1,29	[0,48; 4,02]	0,6254
Interaktion p-Wert									
0,4559									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	43 (18,9)	NE [ NE; NE]	117	15 (12,8)	NE [ NE; NE]	1,51	[0,86; 2,81]	0,1553
>ULN	27	11 (40,7)	NE [ NE; NE]	14	1 ( 7,1)	NE [ NE; NE]	6,64	[1,29;121,39]	0,0195*
Interaktion p-Wert									
0,1091									
Histologisches Grading									
High grade	255	54 (21,2)	NE [ NE; NE]	131	16 (12,2)	NE [ NE; NE]	1,81	[1,06; 3,26]	0,0293*
Interaktion p-Wert									
NC									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	40 (24,1)	NE [ NE; NE]	80	11 (13,8)	NE [ NE; NE]	1,87	[0,99; 3,82]	0,0533
Kein Tumorrest	79	12 (15,2)	NE [ NE; NE]	43	5 (11,6)	NE [ NE; NE]	1,30	[0,48; 4,09]	0,6166
Interaktion p-Wert									
0,5715									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aam 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.13 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE PT: Erbrechen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	29 (19,9)	NE [ NE; NE]	78	9 (11,5)	NE [ NE; NE]	1,82	[0,89; 4,07]	0,1014
Intervall	99	23 (23,2)	NE [ NE; NE]	45	7 (15,6)	NE [ NE; NE]	1,51	[0,68; 3,81]	0,3230
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	36 (22,8)	NE [ NE; NE]	77	8 (10,4)	NE [ NE; NE]	2,31	[1,13; 5,36]	0,0199*
nicht tBRCAm	97	18 (18,6)	NE [ NE; NE]	54	8 (14,8)	NE [ NE; NE]	1,28	[0,58; 3,12]	0,5544
Interaktion p-Wert									
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	4 (18,2)	NE [ NE; NE]	7	1 (14,3)	NE [ NE; NE]	1,13	[0,17; 22,09]	0,9129
gBRCAm	66	15 (22,7)	NE [ NE; NE]	31	4 (12,9)	NE [ NE; NE]	1,93	[0,70; 6,78]	0,2154
Nicht BRCAm	41	5 (12,2)	NE [ NE; NE]	22	4 (18,2)	NE [ NE; NE]	0,61	[0,16; 2,47]	0,4698
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3aan 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.14 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE PT: Uebelkeit  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	52 (56,5)	3,7 [ 0,6; NE]	48	11 (22,9)	NE [ NE; NE]	3,34	[1,81; 6,76]	<0,0001*
NED/CR [IDS]	74	48 (64,9)	1,4 [ 0,3; 4,3]	38	13 (34,2)	NE [ NE; NE]	2,44	[1,36; 4,69]	0,0022*
NED/CR [Chemo]	40	21 (52,5)	0,6 [ 0,2; NE]	20	2 (10,0)	NE [ NE; NE]	7,71	[2,26; 48,22]	0,0003*
PR	49	23 (46,9)	NE [ NE; NE]	25	4 (16,0)	NE [ NE; NE]	3,63	[1,39; 12,37]	0,0064*
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	87 (58,0)	2,6 [ 0,7; 16,0]	65	12 (18,5)	NE [ NE; NE]	4,23	[2,41; 8,15]	<0,0001*
nicht tBRCAm	105	57 (54,3)	3,3 [ 0,3; NE]	66	18 (27,3)	NE [ NE; NE]	2,60	[1,56; 4,55]	0,0002*
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	51 (57,3)	2,7 [ 0,5; NE]	47	10 (21,3)	NE [ NE; NE]	3,69	[1,95; 7,71]	<0,0001*
NED/CR [IDS]	74	49 (66,2)	1,0 [ 0,3; 3,4]	32	10 (31,3)	NE [ NE; NE]	2,89	[1,53; 6,05]	0,0007*
NED/CR [Chemo]	39	19 (48,7)	NE [ NE; NE]	17	2 (11,8)	NE [ NE; NE]	5,91	[1,71; 37,10]	0,0027*
PR	50	24 (48,0)	14,5 [ 2,1; NE]	34	7 (20,6)	NE [ NE; NE]	2,71	[1,23; 6,82]	0,0121*
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	85 (57,8)	2,9 [ 0,8; 16,0]	67	13 (19,4)	NE [ NE; NE]	3,97	[2,30; 7,47]	<0,0001*
nicht tBRCAm	108	59 (54,6)	2,7 [ 0,3; NE]	64	17 (26,6)	NE [ NE; NE]	2,72	[1,62; 4,81]	<0,0001*
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	109 (58,9)	2,1 [ 0,6; 8,0]	98	21 (21,4)	NE [ NE; NE]	3,74	[2,39; 6,13]	<0,0001*
>=65 Jahre	70	35 (50,0)	19,7 [ 0,8; NE]	33	9 (27,3)	NE [ NE; NE]	2,28	[1,15; 5,06]	0,0175*
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3aan 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.14 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE PT: Uebelkeit  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	100 (54,9)	3,7 [ 0,8; NE]	89	25 (28,1)	NE [ NE; NE]	2,54	[1,67; 4,03]	<0,0001*
IV	73	44 (60,3)	2,1 [ 0,3; NE]	42	5 (11,9)	NE [ NE; NE]	6,98	[3,04; 20,18]	<0,0001*
Interaktion p-Wert									
0,0370*									
<b>Region</b>									
Europa	245	141 (57,6)	2,6 [ 0,8; 9,8]	125	30 (24,0)	NE [ NE; NE]	3,19	[2,18; 4,82]	<0,0001*
Japan	10	3 (30,0)	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	113 (59,5)	2,0 [ 0,5; 5,4]	100	19 (19,0)	NE [ NE; NE]	4,31	[2,72; 7,24]	<0,0001*
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	30 (49,2)	19,7 [ 0,8; NE]	30	11 (36,7)	14,1 [10,0; NE]	1,61	[0,83; 3,35]	0,1650
Interaktion p-Wert									
0,0266*									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	129 (56,6)	2,7 [ 0,8;14,5]	117	28 (23,9)	NE [ NE; NE]	3,13	[2,11; 4,81]	<0,0001*
>ULN	27	15 (55,6)	4,1 [ 0,1; NE]	14	2 (14,3)	NE [ NE; NE]	5,24	[1,48; 33,26]	0,0076*
Interaktion p-Wert									
0,4854									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	144 (56,5)	2,9 [ 0,8;14,5]	131	30 (22,9)	NE [ NE; NE]	3,27	[2,24; 4,94]	<0,0001*
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	101 (60,8)	1,4 [ 0,4; 5,0]	80	21 (26,3)	NE [ NE; NE]	3,17	[2,02; 5,22]	<0,0001*
Kein Tumorrest	79	39 (49,4)	14,5 [ 0,6; NE]	43	9 (20,9)	NE [ NE; NE]	2,95	[1,50; 6,50]	0,0012*
Interaktion p-Wert									
0,8703									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aan 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.14 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE PT: Uebelkeit  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>Zeitpunkt der Debulking-Operation</b>									
Primär	146	77 (52,7)	5,4 [ 0,6; NE]	78	14 (17,9)	NE [ NE; NE]	4,00	[2,34; 7,37]	<0,0001*
Intervall	99	63 (63,6)	1,9 [ 0,4; 5,0]	45	16 (35,6)	NE [ NE; NE]	2,26	[1,34; 4,05]	0,0018*
Interaktion p-Wert									
0,1570									
<b>Myriad tBRCA-Status</b>									
tBRCAm	158	92 (58,2)	2,3 [ 0,7;14,5]	77	15 (19,5)	NE [ NE; NE]	4,00	[2,39; 7,20]	<0,0001*
nicht tBRCAm	97	52 (53,6)	3,4 [ 0,4; NE]	54	15 (27,8)	NE [ NE; NE]	2,52	[1,45; 4,64]	0,0007*
Interaktion p-Wert									
0,2519									
<b>sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status</b>									
sBRCAm	22	13 (59,1)	2,2 [ 0,1; NE]	7	2 (28,6)	NE [ NE; NE]	2,45	[0,68; 15,66]	0,1906
gBRCAm	66	42 (63,6)	2,1 [ 0,3; 6,1]	31	6 (19,4)	NE [ NE; NE]	4,61	[2,11; 12,11]	<0,0001*
Nicht BRCAm	41	22 (53,7)	2,7 [ 0,2; NE]	22	6 (27,3)	NE [ NE; NE]	2,56	[1,10; 6,96]	0,0275*
Interaktion p-Wert									
0,5900									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aan 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.15 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE PT: Dysgeusie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	11 (12,0)	NE [ NE; NE]	48	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	6 (8,1)	NE [ NE; NE]	38	1 (2,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	4 (10,0)	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	2 (4,1)	NE [ NE; NE]	25	1 (4,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	15 (10,0)	NE [ NE; NE]	65	1 (1,5)	NE [ NE; NE]	6,73	[1,36;121,65]	0,0144*
nicht tBRCAm	105	8 (7,6)	NE [ NE; NE]	66	1 (1,5)	NE [ NE; NE]	5,26	[0,96; 97,53]	0,0560
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	9 (10,1)	NE [ NE; NE]	47	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	8 (10,8)	NE [ NE; NE]	32	1 (3,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	3 (7,7)	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	2 (4,0)	NE [ NE; NE]	34	1 (2,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	15 (10,2)	NE [ NE; NE]	67	1 (1,5)	NE [ NE; NE]	7,08	[1,44;128,03]	0,0114*
nicht tBRCAm	108	8 (7,4)	NE [ NE; NE]	64	1 (1,6)	NE [ NE; NE]	4,95	[0,91; 91,82]	0,0672
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	15 (8,1)	NE [ NE; NE]	98	2 (2,0)	NE [ NE; NE]	4,11	[1,16; 26,06]	0,0262*
>=65 Jahre	70	8 (11,4)	NE [ NE; NE]	33	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aao 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.15 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE PT: Dysgeusie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	18 (9,9)	NE [ NE; NE]	89	2 (2,2)	NE [ NE; NE]	4,58	[1,32; 28,83]	0,0131*
IV	73	5 (6,8)	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	22 (9,0)	NE [ NE; NE]	125	2 (1,6)	NE [ NE; NE]	5,82	[1,72; 36,33]	0,0025*
Japan	10	1 (10,0)	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	19 (10,0)	NE [ NE; NE]	100	2 (2,0)	NE [ NE; NE]	5,27	[1,53; 33,04]	0,0056*
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	4 (6,6)	NE [ NE; NE]	30	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	21 (9,2)	NE [ NE; NE]	117	2 (1,7)	NE [ NE; NE]	5,64	[1,66; 35,27]	0,0032*
>ULN	27	2 (7,4)	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	23 (9,0)	NE [ NE; NE]	131	2 (1,5)	NE [ NE; NE]	6,14	[1,82; 38,28]	0,0016*
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	18 (10,8)	NE [ NE; NE]	80	1 (1,3)	NE [ NE; NE]	9,23	[1,91;165,96]	0,0024*
Kein Tumorrest	79	4 (5,1)	NE [ NE; NE]	43	1 (2,3)	NE [ NE; NE]	2,17	[0,32; 42,39]	0,4576
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aao 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.15 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE PT: Dysgeusie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	13 ( 8,9)	NE [ NE; NE]	78	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	7,23	[1,44;131,32]	0,0117*
Intervall	99	9 ( 9,1)	NE [ NE; NE]	45	1 ( 2,2)	NE [ NE; NE]	4,24	[0,80; 78,18]	0,0988
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	14 ( 8,9)	NE [ NE; NE]	77	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	7,05	[1,42;127,64]	0,0124*
nicht tBRCAm	97	9 ( 9,3)	NE [ NE; NE]	54	1 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	5,27	[0,99; 97,09]	0,0518
Interaktion p-Wert									
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	2 ( 9,1)	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	7 (10,6)	NE [ NE; NE]	31	1 ( 3,2)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	5 (12,2)	NE [ NE; NE]	22	1 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aao 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.16 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE PT: Hypertonie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	45 (48,9)	13,8 [ 6,7; NE]	48	26 (54,2)	10,4 [ 4,2; NE]	0,93	[0,58; 1,53]	0,7847
NED/CR [IDS]	74	34 (45,9)	16,6 [ 6,9; NE]	38	22 (57,9)	4,9 [ 2,1; NE]	0,67	[0,39; 1,15]	0,1447
NED/CR [Chemo]	40	20 (50,0)	10,1 [ 3,4; NE]	20	13 (65,0)	4,1 [ 0,8; NE]	0,75	[0,38; 1,54]	0,4238
PR	49	23 (46,9)	16,6 [ 4,4; NE]	25	17 (68,0)	2,8 [ 0,7;11,3]	0,49	[0,26; 0,94]	0,0310*
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	68 (45,3)	NE [ NE; NE]	65	40 (61,5)	5,6 [ 2,9;11,1]	0,65	[0,44; 0,97]	0,0344*
nicht tBRCAm	105	54 (51,4)	8,3 [ 5,7; NE]	66	38 (57,6)	4,3 [ 2,2; NE]	0,84	[0,56; 1,29]	0,4278
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	43 (48,3)	11,1 [ 6,7; NE]	47	25 (53,2)	11,0 [ 4,2; NE]	0,95	[0,59; 1,58]	0,8485
NED/CR [IDS]	74	31 (41,9)	NE [ NE; NE]	32	17 (53,1)	6,9 [ 2,8; NE]	0,71	[0,40; 1,31]	0,2679
NED/CR [Chemo]	39	22 (56,4)	3,9 [ 0,7; NE]	17	12 (70,6)	4,1 [ 0,8; NE]	0,89	[0,45; 1,86]	0,7482
PR	50	25 (50,0)	16,6 [ 5,6; NE]	34	23 (67,6)	2,1 [ 0,7; 5,6]	0,46	[0,26; 0,82]	0,0087*
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	66 (44,9)	NE [ NE; NE]	67	40 (59,7)	6,9 [ 3,3;11,3]	0,67	[0,45; 1,002]	0,0509
nicht tBRCAm	108	56 (51,9)	8,3 [ 6,2; NE]	64	38 (59,4)	4,2 [ 2,1; NE]	0,81	[0,54; 1,24]	0,3299
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	80 (43,2)	NE [ NE; NE]	98	54 (55,1)	8,1 [ 4,1; NE]	0,72	[0,51; 1,02]	0,0679
>=65 Jahre	70	42 (60,0)	5,7 [ 2,8;14,1]	33	24 (72,7)	2,8 [ 1,4; 5,4]	0,69	[0,42; 1,16]	0,1567
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aap 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.16 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE PT: Hypertonie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=131)				Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	[b]				
	n	Ereignis		n	Ereignis						
<b>FIGO Stadium</b>											
III	182	85 (46,7)	16,6 [ 8,3; NE]	89	53 (59,6)	6,9 [ 4,1;12,6]	0,74	[ 0,53; 1,05]	0,0879		
IV	73	37 (50,7)	9,7 [ 5,6; NE]	42	25 (59,5)	3,4 [ 2,1; NE]	0,70	[ 0,43; 1,19]	0,1841		
Interaktion p-Wert											0,8823
<b>Region</b>											
Europa	245	119 (48,6)	13,8 [ 8,3; NE]	125	72 (57,6)	5,5 [ 3,5;11,1]	0,78	[ 0,58; 1,04]	0,0938		
Japan	10	3 (30,0)	NE [ NE; NE]	6	6 ( 100)	2,1 [ 0,3;24,3]	0,19	[ 0,04; 0,70]	0,0135*		
Interaktion p-Wert											0,0399*
<b>ECOG-PS-Status</b>											
(0) Normale Aktivität	190	86 (45,3)	NE [ NE; NE]	100	59 (59,0)	4,2 [ 2,8; 7,6]	0,67	[ 0,48; 0,94]	0,0210*		
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	33 (54,1)	8,3 [ 5,1; NE]	30	19 (63,3)	10,4 [ 2,8;12,6]	0,87	[ 0,50; 1,55]	0,6215		
Interaktion p-Wert											0,4451
<b>Baseline CA-125-Wert</b>											
<=ULN	228	108 (47,4)	16,6 [ 8,3; NE]	117	70 (59,8)	5,4 [ 3,3;11,1]	0,73	[ 0,54; 0,99]	0,0414*		
>ULN	27	14 (51,9)	6,9 [ 2,8; NE]	14	8 (57,1)	4,3 [ 0,7; NE]	0,72	[ 0,31; 1,79]	0,4585		
Interaktion p-Wert											0,9714
<b>Histologisches Grading</b>											
High grade	255	122 (47,8)	14,1 [ 8,3; NE]	131	78 (59,5)	5,4 [ 3,3;11,0]	0,73	[ 0,55; 0,97]	0,0308*		
Interaktion p-Wert											NC
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>											
Tumorrest	166	75 (45,2)	NE [ NE; NE]	80	43 (53,8)	10,4 [ 4,2; NE]	0,82	[ 0,57; 1,21]	0,3190		
Kein Tumorrest	79	40 (50,6)	11,1 [ 3,5; NE]	43	27 (62,8)	4,1 [ 2,1;11,3]	0,69	[ 0,42; 1,13]	0,1399		
Interaktion p-Wert											0,5643

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3aap 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.16 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE PT: Hypertonie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=131)				Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	[b]				
	n	Ereignis		n	Ereignis						
<b>Zeitpunkt der Debulking-Operation</b>											
Primär	146	69 (47,3)	13,8 [ 7,6; NE]	78	45 (57,7)	7,6 [ 4,2;24,3]	0,81	[ 0,56; 1,19]	0,2794		
Intervall	99	46 (46,5)	16,6 [ 7,5; NE]	45	25 (55,6)	5,6 [ 2,8; NE]	0,72	[ 0,45; 1,19]	0,1998		
Interaktion p-Wert											0,7137
<b>Myriad tBRCA-Status</b>											
tBRCAm	158	75 (47,5)	16,6 [ 8,4; NE]	77	45 (58,4)	6,9 [ 3,5;11,3]	0,73	[ 0,51; 1,07]	0,1017		
nicht tBRCAm	97	47 (48,5)	8,3 [ 6,6; NE]	54	33 (61,1)	4,3 [ 2,1; NE]	0,73	[ 0,47; 1,14]	0,1664		
Interaktion p-Wert											0,9887
<b>sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status</b>											
sBRCAm	22	10 (45,5)	NE [ NE; NE]	7	3 (42,9)	NE [ NE; NE]	0,88	[ 0,27; 3,94]	0,8526		
gBRCAm	66	29 (43,9)	NE [ NE; NE]	31	19 (61,3)	6,9 [ 3,3; NE]	0,66	[ 0,37; 1,19]	0,1607		
Nicht BRCAm	41	20 (48,8)	10,6 [ 6,2; NE]	22	14 (63,6)	3,1 [ 0,8; NE]	0,60	[ 0,31; 1,22]	0,1552		
Interaktion p-Wert											0,8725

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3aap 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.17 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE PT: Gastroenteritis Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis				
		Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]		Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
<b>1st line treatment outcome (IVRS)</b>									
NED [PDS]	92	3 ( 3,3)	NE [ NE; NE]	48	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	5 ( 6,8)	NE [ NE; NE]	38	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	4 (10,0)	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	1 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)</b>									
tBRCAm	150	8 ( 5,3)	NE [ NE; NE]	65	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	5 ( 4,8)	NE [ NE; NE]	66	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>1st line treatment outcome (eCRF)</b>									
NED [PDS]	89	3 ( 3,4)	NE [ NE; NE]	47	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	6 ( 8,1)	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	3 ( 7,7)	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	1 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)</b>									
tBRCAm	147	7 ( 4,8)	NE [ NE; NE]	67	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	6 ( 5,6)	NE [ NE; NE]	64	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Alter [Jahre]</b>									
<65 Jahre	185	7 ( 3,8)	NE [ NE; NE]	98	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>=65 Jahre	70	6 ( 8,6)	NE [ NE; NE]	33	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aaq 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.17 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE PT: Gastroenteritis Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis				
		Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]		Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	10 ( 5,5)	NE [ NE; NE]	89	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
IV	73	3 ( 4,1)	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Region</b>									
Europa	245	13 ( 5,3)	NE [ NE; NE]	125	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	9 ( 4,7)	NE [ NE; NE]	100	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	4 ( 6,6)	NE [ NE; NE]	30	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	13 ( 5,7)	NE [ NE; NE]	117	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>ULN	27	0	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	13 ( 5,1)	NE [ NE; NE]	131	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	9 ( 5,4)	NE [ NE; NE]	80	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Kein Tumorrest	79	3 ( 3,8)	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aaq 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.17 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE PT: Gastroenteritis Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	5 ( 3,4)	NE [ NE; NE]	78	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	7 ( 7,1)	NE [ NE; NE]	45	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	8 ( 5,1)	NE [ NE; NE]	77	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	5 ( 5,2)	NE [ NE; NE]	54	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	0	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	6 ( 9,1)	NE [ NE; NE]	31	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	2 ( 4,9)	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aar 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.18 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE PT: Kreatinin im Blut erhoeht Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	6 ( 6,5)	NE [ NE; NE]	48	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	3 ( 4,1)	NE [ NE; NE]	38	1 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	4 (10,0)	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	0	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	7 ( 4,7)	NE [ NE; NE]	65	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	6 ( 5,7)	NE [ NE; NE]	66	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	6 ( 6,7)	NE [ NE; NE]	47	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	3 ( 4,1)	NE [ NE; NE]	32	1 ( 3,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	3 ( 7,7)	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	1 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	7 ( 4,8)	NE [ NE; NE]	67	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	6 ( 5,6)	NE [ NE; NE]	64	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	6 ( 3,2)	NE [ NE; NE]	98	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>=65 Jahre	70	7 (10,0)	NE [ NE; NE]	33	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aar 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.18 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE PT: Kreatinin im Blut erhoeht Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	11 ( 6,0)	NE [ NE; NE]	89	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	5,38	[1,05; 98,34]	0,0430*
IV	73	2 ( 2,7)	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	13 ( 5,3)	NE [ NE; NE]	125	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	1 (16,7)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	10 ( 5,3)	NE [ NE; NE]	100	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	5,37	[1,03; 98,48]	0,0458*
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	3 ( 4,9)	NE [ NE; NE]	30	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	12 ( 5,3)	NE [ NE; NE]	117	1 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	6,01	[1,18;109,57]	0,0274*
>ULN	27	1 ( 3,7)	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	13 ( 5,1)	NE [ NE; NE]	131	1 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	6,53	[1,30;118,62]	0,0185*
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	9 ( 5,4)	NE [ NE; NE]	80	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	4,48	[0,84; 82,51]	0,0850
Kein Tumorrest	79	4 ( 5,1)	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3aar 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.18 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UE PT: Kreatinin im Blut erhoeht Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	9 ( 6,2)	NE [ NE; NE]	78	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	4 ( 4,0)	NE [ NE; NE]	45	1 ( 2,2)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	7 ( 4,4)	NE [ NE; NE]	77	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	6 ( 6,2)	NE [ NE; NE]	54	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	1 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	2 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	31	1 ( 3,2)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	1 ( 2,4)	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

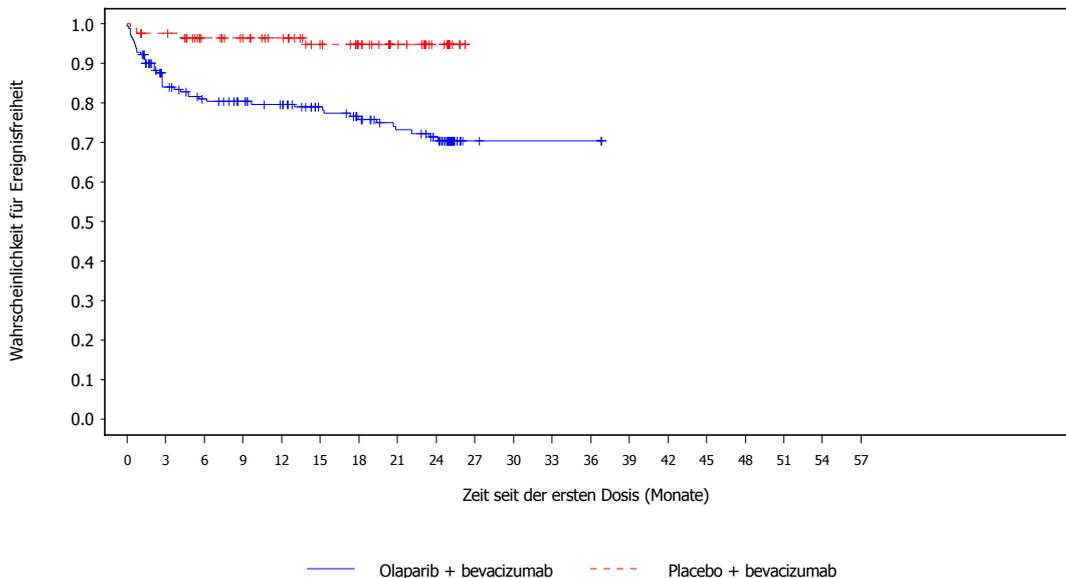
The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3aar 25NOV2020:11:06 kvbv306



Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.5.5 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of UE PT: Lymphopenie for FIGO Stadium=III Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

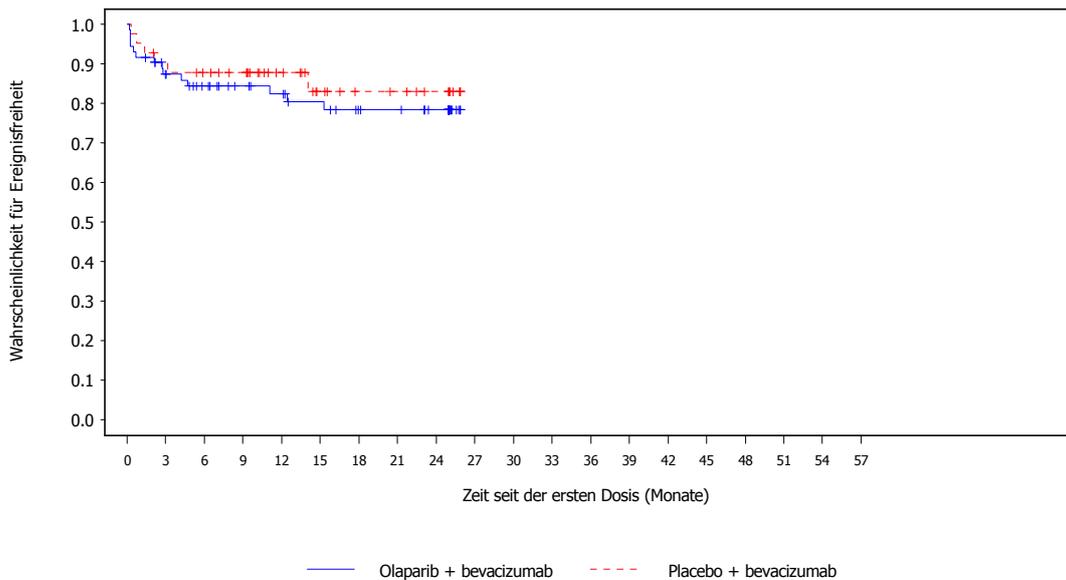
182	140	129	122	116	103	93	83	76	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
89	85	74	69	64	54	47	37	28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3bae 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.5.6 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of UE PT: Lymphopenie for FIGO Stadium=IV Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

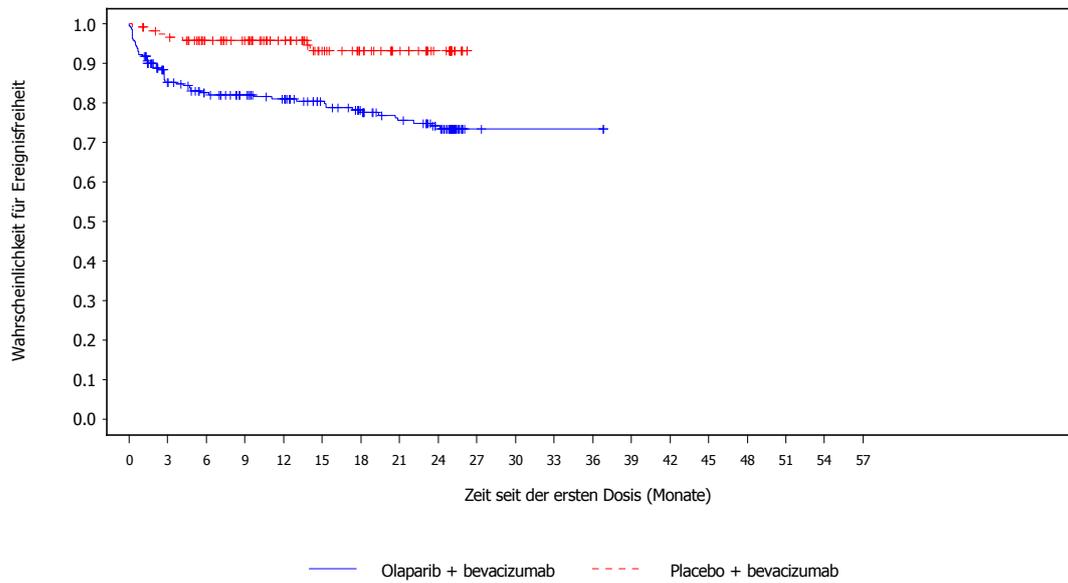
73	59	52	46	43	39	34	33	28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
42	37	34	31	22	14	10	9	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3bae 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.5.7 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of UE PT: Lymphopenie for Region=Europa  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

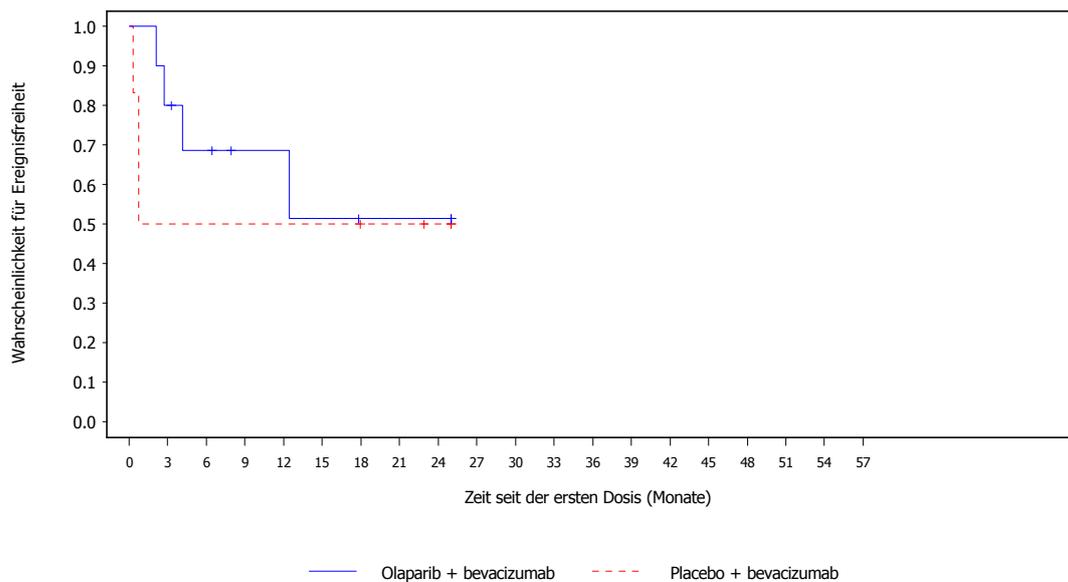
245	191	175	164	155	139	125	114	102	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
125	119	105	97	83	65	55	44	33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3bah 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.5.8 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of UE PT: Lymphopenie for Region=Japan  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

10	8	6	4	4	3	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
6	3	3	3	3	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

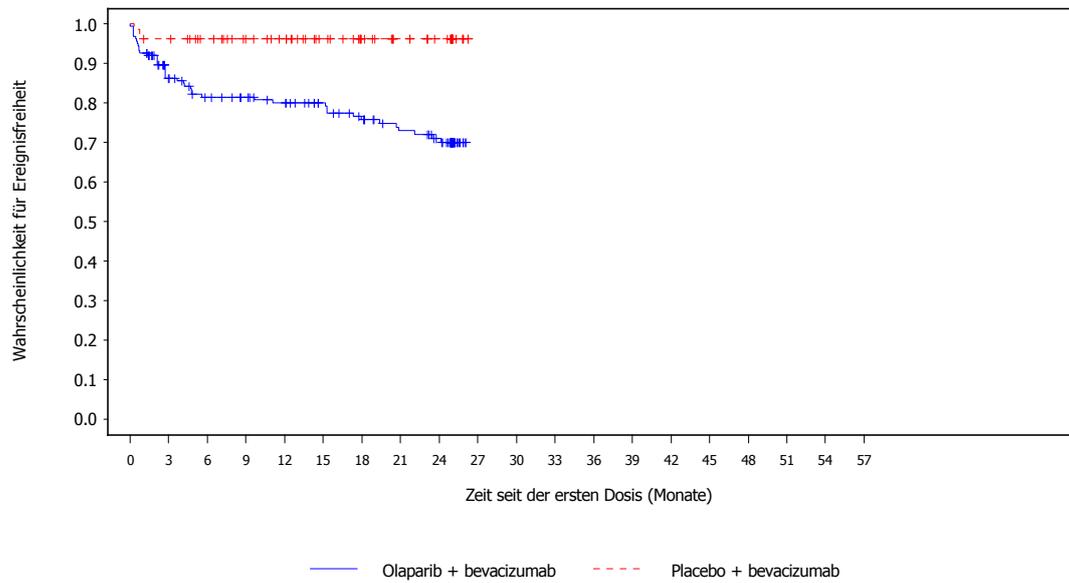
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3bah 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.5.9 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of UE PT: Lymphopenie for Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP=Tumorrest Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

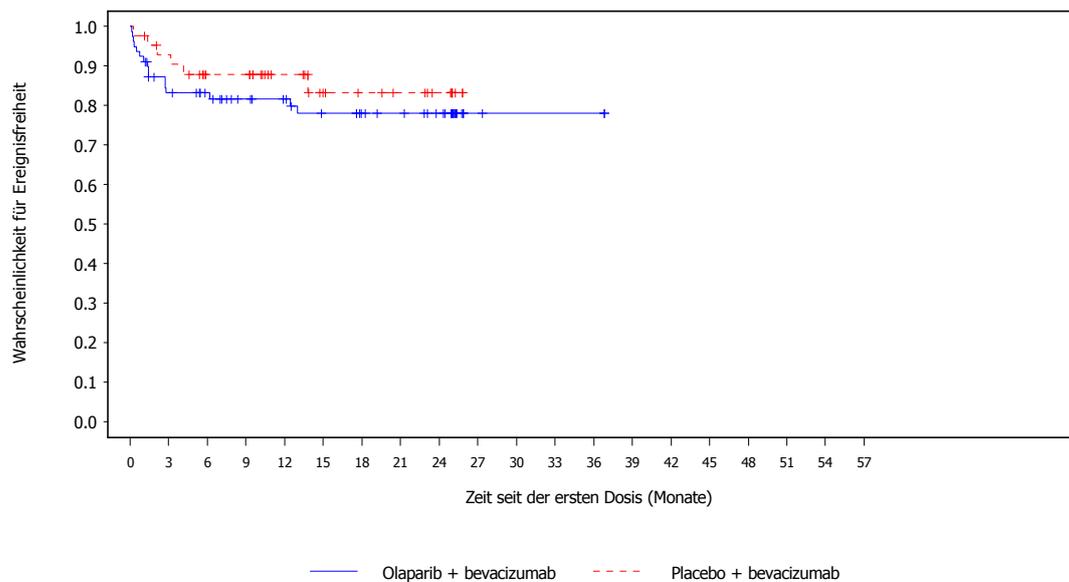
166	130	117	112	106	96	87	78	71	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
80	76	70	63	59	49	40	32	26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3bai 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.5.10 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of UE PT: Lymphopenie for Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP=Kein Tumorrest Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

79	62	57	50	47	42	38	36	32	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
43	38	31	31	22	15	13	11	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

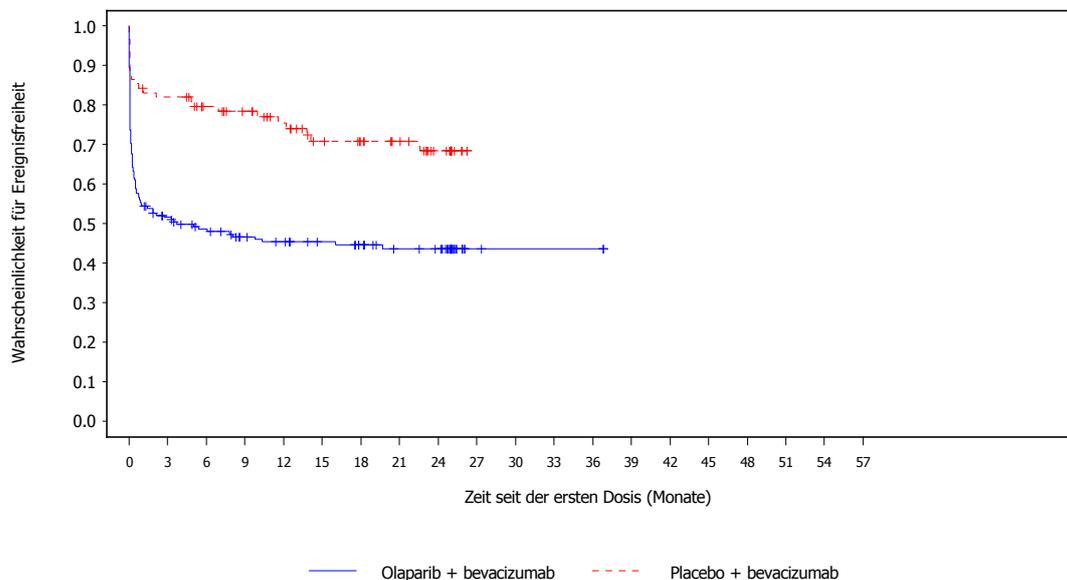
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3bai 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.5.11 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of UE PT: Uebelkeit for FIGO Stadium=III Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

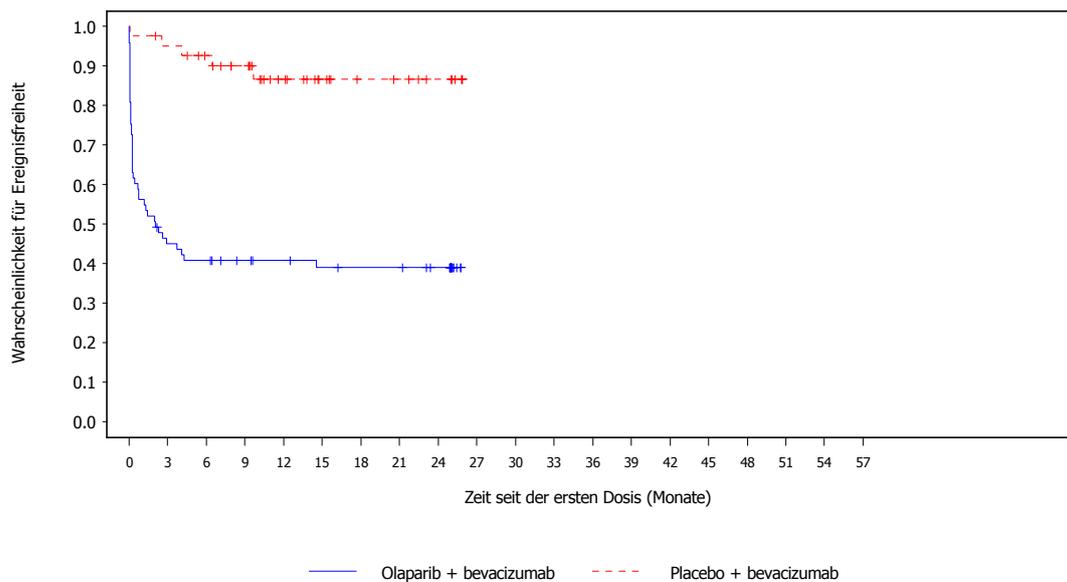
182	89	79	70	66	61	56	49	47	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
89	72	63	58	51	42	38	33	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3bak 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.5.12 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of UE PT: Uebelkeit for FIGO Stadium=IV Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

73	32	29	25	23	21	20	20	17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
42	39	35	30	20	13	9	8	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

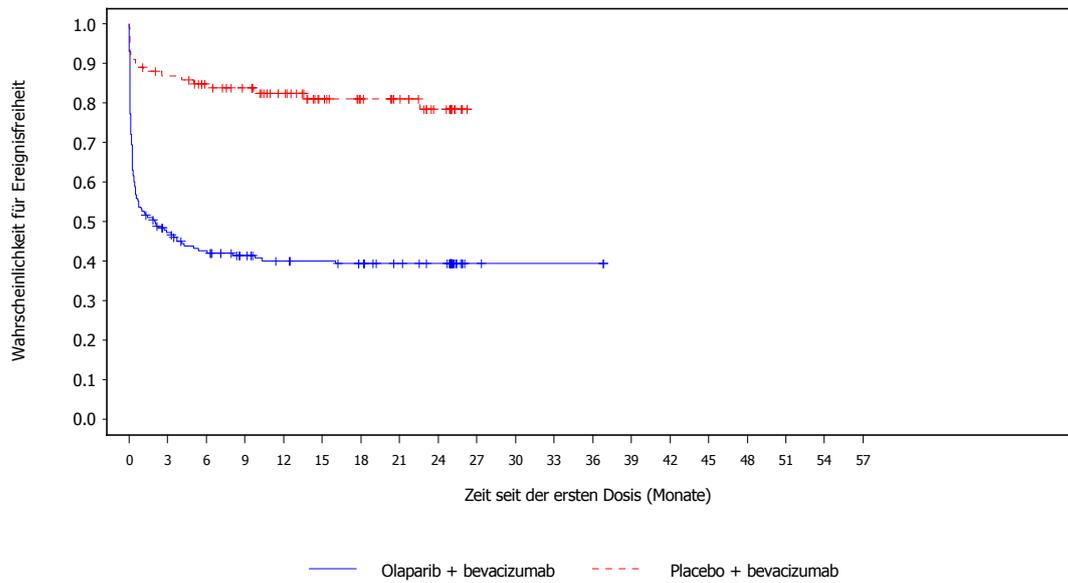
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3ba1 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.5.13 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of UE PT: Uebelkeit for ECOG-PS-Status=(0) Normale Aktivität  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

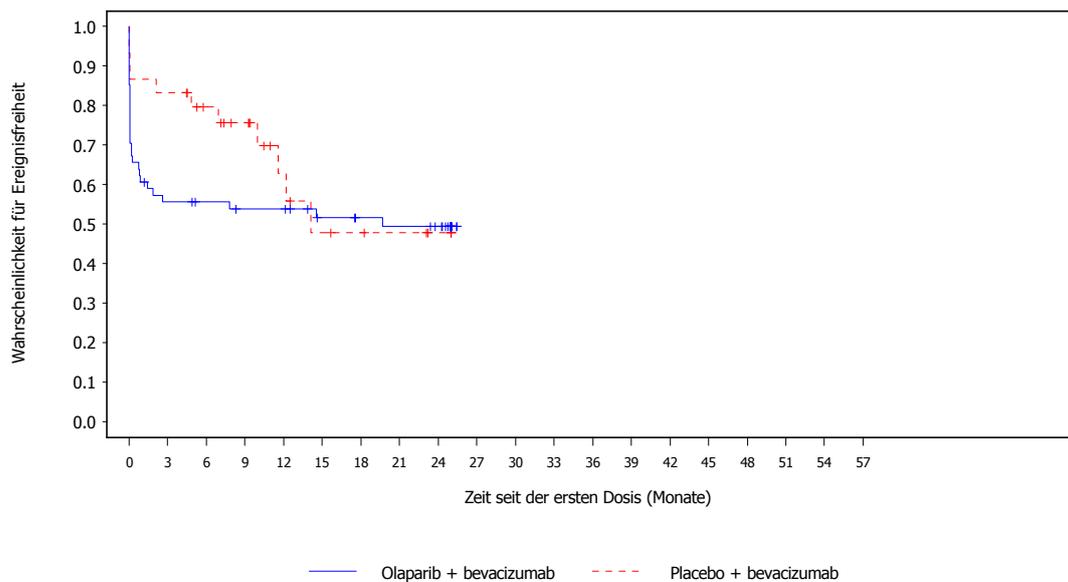
190	85	74	63	57	55	51	45	42	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
100	85	77	71	61	48	41	36	26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3ban 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.5.14 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of UE PT: Uebelkeit for ECOG-PS-Status=(1) Eingeschränkte Aktivität  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

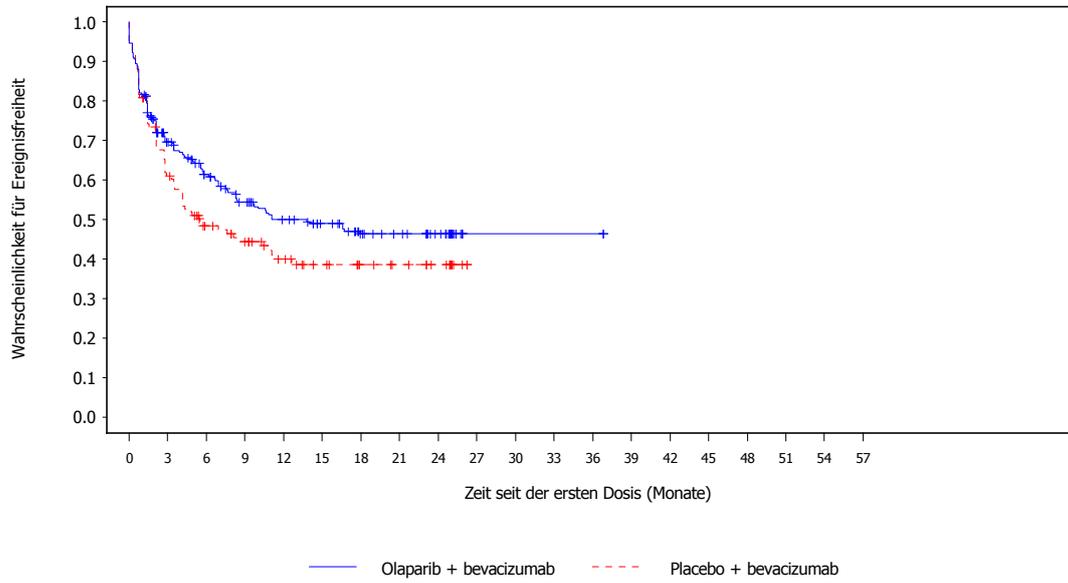
61	33	31	29	29	24	22	21	19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
30	25	20	16	9	6	5	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3ban 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.5.15 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of UE PT: Hypertonie for Region=Europa Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

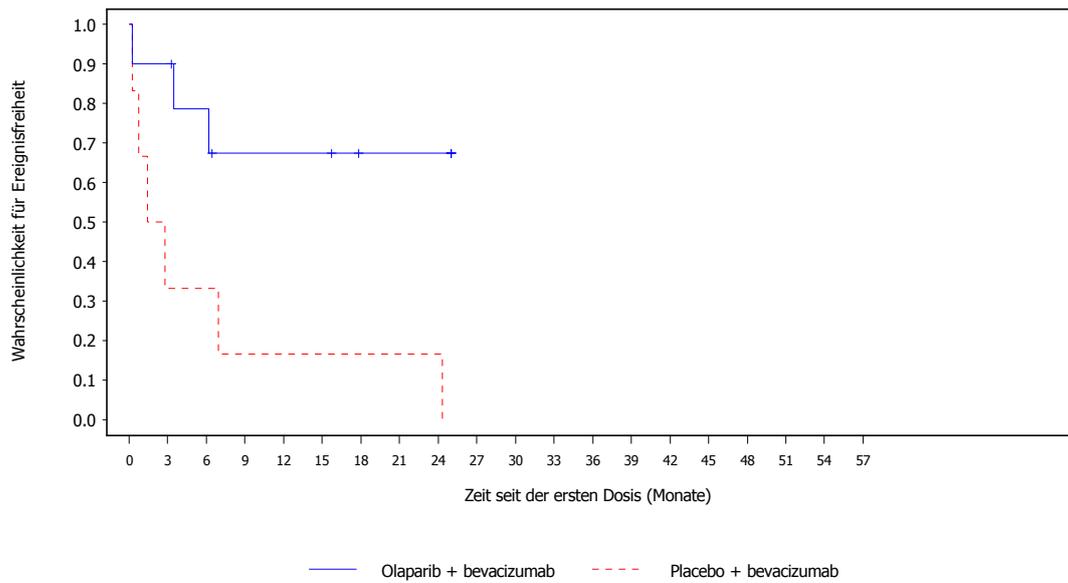
245	155	127	106	92	82	69	64	56	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
125	74	52	44	34	27	21	18	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3bao 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.5.16 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of UE PT: Hypertonie for Region=Japan Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

10	9	7	5	5	5	3	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab	
6	2	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3bao 25NOV2020:11:06 kvbv306

## Anhang 4-G23: Subgruppenanalysen: Schwere UE nach SOC und PT

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.24 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UE nach SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio		2-seitiger p-Wert [b]
	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	[b]	[95%-KI] [b]	
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	4 ( 4,3)	NE [ NE; NE]	48	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	6 ( 8,1)	NE [ NE; NE]	38	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	3 ( 7,5)	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	2 ( 4,1)	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	9 ( 6,0)	NE [ NE; NE]	65	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	6 ( 5,7)	NE [ NE; NE]	66	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	4 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	47	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	5 ( 6,8)	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	3 ( 7,7)	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	3 ( 6,0)	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	9 ( 6,1)	NE [ NE; NE]	67	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	6 ( 5,6)	NE [ NE; NE]	64	1 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	9 ( 4,9)	NE [ NE; NE]	98	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	4,83	[0,91; 89,00]	0,0682
>=65 Jahre	70	6 ( 8,6)	NE [ NE; NE]	33	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aax 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.24 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UE nach SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis				
		Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] [a]		Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] [a]			
FIGO Stadium									
III	182	12 ( 6,6)	NE [ NE; NE]	89	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	6,13	[1,21;111,65]	0,0250*
IV	73	3 ( 4,1)	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	15 ( 6,1)	NE [ NE; NE]	125	1 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	7,87	[1,59;142,24]	0,0069*
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	8 ( 4,2)	NE [ NE; NE]	100	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	7 (11,5)	NE [ NE; NE]	30	1 ( 3,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	14 ( 6,1)	NE [ NE; NE]	117	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>ULN	27	1 ( 3,7)	NE [ NE; NE]	14	1 ( 7,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	15 ( 5,9)	NE [ NE; NE]	131	1 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	7,96	[1,61;143,95]	0,0065*
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	9 ( 5,4)	NE [ NE; NE]	80	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	4,45	[0,84; 82,09]	0,0863
Kein Tumorrest	79	5 ( 6,3)	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aax 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.24 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UE nach SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis				
		Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] [a]		Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] [a]			
Interaktion p-Wert									
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	7 ( 4,8)	NE [ NE; NE]	78	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	7 ( 7,1)	NE [ NE; NE]	45	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	9 ( 5,7)	NE [ NE; NE]	77	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	6 ( 6,2)	NE [ NE; NE]	54	1 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	1 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	7 (10,6)	NE [ NE; NE]	31	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	2 ( 4,9)	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aax 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.25 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UE nach PT: Ermüdung  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	4 ( 4,3)	NE [ NE; NE]	48	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	5 ( 6,8)	NE [ NE; NE]	38	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	3 ( 7,5)	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	2 ( 4,1)	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	8 ( 5,3)	NE [ NE; NE]	65	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	6 ( 5,7)	NE [ NE; NE]	66	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	4 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	47	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	4 ( 5,4)	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	3 ( 7,7)	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	3 ( 6,0)	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	8 ( 5,4)	NE [ NE; NE]	67	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	6 ( 5,6)	NE [ NE; NE]	64	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	8 ( 4,3)	NE [ NE; NE]	98	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>=65 Jahre	70	6 ( 8,6)	NE [ NE; NE]	33	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aay 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.25 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UE nach PT: Ermüdung  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	12 ( 6,6)	NE [ NE; NE]	89	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
IV	73	2 ( 2,7)	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	14 ( 5,7)	NE [ NE; NE]	125	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	7 ( 3,7)	NE [ NE; NE]	100	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	7 (11,5)	NE [ NE; NE]	30	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	13 ( 5,7)	NE [ NE; NE]	117	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>ULN	27	1 ( 3,7)	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	14 ( 5,5)	NE [ NE; NE]	131	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	8 ( 4,8)	NE [ NE; NE]	80	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Kein Tumorrest	79	5 ( 6,3)	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aay 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.25 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UE nach PT: Ermüdung  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	7 ( 4,8)	NE [ NE; NE]	78	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	6 ( 6,1)	NE [ NE; NE]	45	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	8 ( 5,1)	NE [ NE; NE]	77	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	6 ( 6,2)	NE [ NE; NE]	54	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	1 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	6 ( 9,1)	NE [ NE; NE]	31	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	2 ( 4,9)	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3aay 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.26 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UE nach SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	27 (29,3)	NE [ NE; NE]	48	4 ( 8,3)	NE [ NE; NE]	3,77	[1,47; 12,75]	0,0040*
NED/CR [IDS]	74	22 (29,7)	NE [ NE; NE]	38	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	10 (25,0)	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	12 (24,5)	NE [ NE; NE]	25	1 ( 4,0)	NE [ NE; NE]	6,74	[1,33;122,77]	0,0171*
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	40 (26,7)	NE [ NE; NE]	65	2 ( 3,1)	NE [ NE; NE]	9,47	[2,91; 58,20]	<0,0001*
nicht tBRCAm	105	31 (29,5)	NE [ NE; NE]	66	3 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	7,57	[2,70; 31,55]	<0,0001*
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	28 (31,5)	NE [ NE; NE]	47	4 ( 8,5)	NE [ NE; NE]	4,00	[1,57; 13,50]	0,0023*
NED/CR [IDS]	74	24 (32,4)	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	6 (15,4)	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	12 (24,0)	NE [ NE; NE]	34	1 ( 2,9)	NE [ NE; NE]	8,79	[1,73;160,30]	0,0050*
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	40 (27,2)	NE [ NE; NE]	67	2 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	9,99	[3,07; 61,38]	<0,0001*
nicht tBRCAm	108	31 (28,7)	NE [ NE; NE]	64	3 ( 4,7)	NE [ NE; NE]	7,09	[2,53; 29,53]	<0,0001*
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	47 (25,4)	NE [ NE; NE]	98	4 ( 4,1)	NE [ NE; NE]	6,77	[2,75; 22,44]	<0,0001*
>=65 Jahre	70	24 (34,3)	NE [ NE; NE]	33	1 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	13,80	[2,92;246,76]	<0,0001*
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3aaz 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.26 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UE nach SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	55 (30,2)	NE [ NE; NE]	89	3 ( 3,4)	NE [ NE; NE]	10,37	[3,83; 42,56]	<0,0001*
IV	73	16 (21,9)	NE [ NE; NE]	42	2 ( 4,8)	NE [ NE; NE]	4,80	[1,36; 30,33]	0,0115*
Interaktion p-Wert									
<b>Region</b>									
Europa	245	67 (27,3)	NE [ NE; NE]	125	3 ( 2,4)	NE [ NE; NE]	12,82	[4,77; 52,42]	<0,0001*
Japan	10	4 (40,0)	NE [ NE; NE]	6	2 (33,3)	NE [ NE; NE]	1,25	[0,24; 9,03]	0,7938
Interaktion p-Wert									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	49 (25,8)	NE [ NE; NE]	100	3 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	9,64	[3,54; 39,70]	<0,0001*
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	22 (36,1)	NE [ NE; NE]	30	2 ( 6,7)	NE [ NE; NE]	6,09	[1,79; 38,03]	0,0018*
Interaktion p-Wert									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	64 (28,1)	NE [ NE; NE]	117	5 ( 4,3)	NE [ NE; NE]	7,44	[3,31; 21,27]	<0,0001*
>ULN	27	7 (25,9)	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	71 (27,8)	NE [ NE; NE]	131	5 ( 3,8)	NE [ NE; NE]	8,17	[3,65; 23,31]	<0,0001*
Interaktion p-Wert									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	53 (31,9)	NE [ NE; NE]	80	4 ( 5,0)	NE [ NE; NE]	7,39	[3,03; 24,44]	<0,0001*
Kein Tumorrest	79	13 (16,5)	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3aaz 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.26 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UE nach SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>Zeitpunkt der Debulking-Operation</b>									
Primär	146	39 (26,7)	NE [ NE; NE]	78	4 ( 5,1)	NE [ NE; NE]	5,58	[2,25; 18,62]	<0,0001*
Intervall	99	27 (27,3)	NE [ NE; NE]	45	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Myriad tBRCA-Status</b>									
tBRCAm	158	46 (29,1)	NE [ NE; NE]	77	3 ( 3,9)	NE [ NE; NE]	8,20	[3,00; 33,78]	<0,0001*
nicht tBRCAm	97	25 (25,8)	NE [ NE; NE]	54	2 ( 3,7)	NE [ NE; NE]	8,05	[2,40; 50,05]	0,0002*
Interaktion p-Wert									
<b>sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status</b>									
sBRCAm	22	8 (36,4)	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	17 (25,8)	NE [ NE; NE]	31	2 ( 6,5)	NE [ NE; NE]	4,73	[1,35; 29,82]	0,0117*
Nicht BRCAm	41	14 (34,1)	NE [ NE; NE]	22	1 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	8,92	[1,79; 161,67]	0,0039*
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3aaz 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.27 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UE nach PT: Anaemie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis (Monate) [a]		n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis (Monate) [a]				
		n	Mediane Zeit [95%-KI]		n	Mediane Zeit [95%-KI]			
<b>1st line treatment outcome (IVRS)</b>									
NED [PDS]	92	18 (19,6)	NE [ NE; NE]	48	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	10,44	[2,16;187,81]	0,0011*
NED/CR [IDS]	74	14 (18,9)	NE [ NE; NE]	38	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	7 (17,5)	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	8 (16,3)	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)</b>									
tBRCAm	150	23 (15,3)	NE [ NE; NE]	65	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	24 (22,9)	NE [ NE; NE]	66	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	17,46	[3,69;312,15]	<0,0001*
Interaktion p-Wert									
<b>1st line treatment outcome (eCRF)</b>									
NED [PDS]	89	19 (21,3)	NE [ NE; NE]	47	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	11,35	[2,36;203,99]	0,0006*
NED/CR [IDS]	74	16 (21,6)	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	5 (12,8)	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	7 (14,0)	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)</b>									
tBRCAm	147	23 (15,6)	NE [ NE; NE]	67	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	24 (22,2)	NE [ NE; NE]	64	1 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	16,37	[3,46;292,62]	<0,0001*
Interaktion p-Wert									
<b>Alter [Jahre]</b>									
<65 Jahre	185	32 (17,3)	NE [ NE; NE]	98	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	18,83	[4,05;334,95]	<0,0001*
>=65 Jahre	70	15 (21,4)	NE [ NE; NE]	33	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aba 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.27 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UE nach PT: Anaemie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis (Monate) [a]		n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis (Monate) [a]				
		n	Mediane Zeit [95%-KI]		n	Mediane Zeit [95%-KI]			
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	35 (19,2)	NE [ NE; NE]	89	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	19,08	[4,13;339,02]	<0,0001*
IV	73	12 (16,4)	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Region</b>									
Europa	245	43 (17,6)	NE [ NE; NE]	125	1 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	23,96	[5,23;424,77]	<0,0001*
Japan	10	4 (40,0)	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	33 (17,4)	NE [ NE; NE]	100	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	19,14	[4,13;340,29]	<0,0001*
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	14 (23,0)	NE [ NE; NE]	30	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	44 (19,3)	NE [ NE; NE]	117	1 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	25,57	[5,59;453,20]	<0,0001*
>ULN	27	3 (11,1)	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	47 (18,4)	NE [ NE; NE]	131	1 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	26,71	[5,85;473,03]	<0,0001*
Interaktion p-Wert									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	35 (21,1)	NE [ NE; NE]	80	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	19,54	[4,23;347,11]	<0,0001*
Kein Tumorrest	79	8 (10,1)	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aba 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.27 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UE nach PT: Anaemie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	26 (17,8)	NE [ NE; NE]	78	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	15,29	[3,25;272,91]	<0,0001*
Intervall	99	17 (17,2)	NE [ NE; NE]	45	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	27 (17,1)	NE [ NE; NE]	77	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	20 (20,6)	NE [ NE; NE]	54	1 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	12,75	[2,66;228,74]	0,0002*
Interaktion p-Wert									
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	3 (13,6)	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	10 (15,2)	NE [ NE; NE]	31	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	10 (24,4)	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3aba 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.28 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UE nach SOC: Gefaesserkrankungen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	15 (16,3)	NE [ NE; NE]	48	11 (22,9)	NE [ NE; NE]	0,64	[0,30; 1,44]	0,2744
NED/CR [IDS]	74	13 (17,6)	NE [ NE; NE]	38	13 (34,2)	NE [ NE; NE]	0,45	[0,21; 0,98]	0,0447*
NED/CR [Chemo]	40	8 (20,0)	NE [ NE; NE]	20	7 (35,0)	NE [ NE; NE]	0,54	[0,19; 1,53]	0,2365
PR	49	12 (24,5)	NE [ NE; NE]	25	11 (44,0)	12,6 [ 2,1; NE]	0,47	[0,21; 1,09]	0,0776
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	28 (18,7)	NE [ NE; NE]	65	23 (35,4)	NE [ NE; NE]	0,44	[0,25; 0,77]	0,0043*
nicht tBRCAm	105	20 (19,0)	NE [ NE; NE]	66	19 (28,8)	NE [ NE; NE]	0,64	[0,34; 1,21]	0,1642
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	13 (14,6)	NE [ NE; NE]	47	10 (21,3)	NE [ NE; NE]	0,63	[0,28; 1,47]	0,2770
NED/CR [IDS]	74	12 (16,2)	NE [ NE; NE]	32	9 (28,1)	NE [ NE; NE]	0,55	[0,23; 1,35]	0,1833
NED/CR [Chemo]	39	8 (20,5)	NE [ NE; NE]	17	7 (41,2)	NE [ NE; NE]	0,49	[0,18; 1,41]	0,1789
PR	50	15 (30,0)	NE [ NE; NE]	34	15 (44,1)	12,6 [ 2,1; NE]	0,52	[0,25; 1,08]	0,0805
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	26 (17,7)	NE [ NE; NE]	67	23 (34,3)	NE [ NE; NE]	0,43	[0,24; 0,76]	0,0038*
nicht tBRCAm	108	22 (20,4)	NE [ NE; NE]	64	19 (29,7)	NE [ NE; NE]	0,67	[0,36; 1,24]	0,1979
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	27 (14,6)	NE [ NE; NE]	98	29 (29,6)	NE [ NE; NE]	0,44	[0,26; 0,74]	0,0022*
>=65 Jahre	70	21 (30,0)	NE [ NE; NE]	33	13 (39,4)	NE [ NE; NE]	0,68	[0,35; 1,40]	0,2899
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3abb 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.28 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UE nach SOC: Gefaesserkrankungen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	36 (19,8)	NE [ NE; NE]	89	25 (28,1)	NE [ NE; NE]	0,67	[0,41; 1,13]	0,1338
IV	73	12 (16,4)	NE [ NE; NE]	42	17 (40,5)	NE [ NE; NE]	0,31	[0,14; 0,64]	0,0017*
Interaktion p-Wert									
0,0861									
<b>Region</b>									
Europa	245	48 (19,6)	NE [ NE; NE]	125	41 (32,8)	NE [ NE; NE]	0,53	[0,35; 0,81]	0,0033*
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	1 (16,7)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	29 (15,3)	NE [ NE; NE]	100	32 (32,0)	NE [ NE; NE]	0,43	[0,26; 0,72]	0,0012*
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	17 (27,9)	NE [ NE; NE]	30	10 (33,3)	NE [ NE; NE]	0,72	[0,34; 1,64]	0,4272
Interaktion p-Wert									
0,2705									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	43 (18,9)	NE [ NE; NE]	117	35 (29,9)	NE [ NE; NE]	0,58	[0,37; 0,91]	0,0183*
>ULN	27	5 (18,5)	NE [ NE; NE]	14	7 (50,0)	4,3 [ 0,7; NE]	0,25	[0,07; 0,78]	0,0175*
Interaktion p-Wert									
0,1738									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	48 (18,8)	NE [ NE; NE]	131	42 (32,1)	NE [ NE; NE]	0,52	[0,35; 0,80]	0,0027*
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	25 (15,1)	NE [ NE; NE]	80	20 (25,0)	NE [ NE; NE]	0,56	[0,31; 1,01]	0,0557
Kein Tumorrest	79	16 (20,3)	NE [ NE; NE]	43	16 (37,2)	NE [ NE; NE]	0,48	[0,24; 0,96]	0,0391*
Interaktion p-Wert									
0,7391									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3abb 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.28 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UE nach SOC: Gefaesserkrankungen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>Zeitpunkt der Debulking-Operation</b>									
Primär	146	23 (15,8)	NE [ NE; NE]	78	21 (26,9)	NE [ NE; NE]	0,54	[0,30; 0,98]	0,0432*
Intervall	99	18 (18,2)	NE [ NE; NE]	45	15 (33,3)	NE [ NE; NE]	0,48	[0,24; 0,96]	0,0395*
Interaktion p-Wert									
0,8002									
<b>Myriad tBRCA-Status</b>									
tBRCAm	158	30 (19,0)	NE [ NE; NE]	77	25 (32,5)	NE [ NE; NE]	0,49	[0,29; 0,84]	0,0105*
nicht tBRCAm	97	18 (18,6)	NE [ NE; NE]	54	17 (31,5)	NE [ NE; NE]	0,57	[0,29; 1,12]	0,1037
Interaktion p-Wert									
0,7244									
<b>sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status</b>									
sBRCAm	22	4 (18,2)	NE [ NE; NE]	7	2 (28,6)	NE [ NE; NE]	0,49	[0,10; 3,57]	0,4383
gBRCAm	66	13 (19,7)	NE [ NE; NE]	31	11 (35,5)	NE [ NE; NE]	0,50	[0,22; 1,13]	0,0930
Nicht BRCAm	41	11 (26,8)	NE [ NE; NE]	22	8 (36,4)	NE [ NE; NE]	0,72	[0,29; 1,85]	0,4761
Interaktion p-Wert									
0,8257									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3abb 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.29 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UE nach PT: Hypertonie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>1st line treatment outcome (IVRS)</b>									
NED [PDS]	92	14 (15,2)	NE [ NE; NE]	48	11 (22,9)	NE [ NE; NE]	0,59	[0,27; 1,33]	0,2006
NED/CR [IDS]	74	12 (16,2)	NE [ NE; NE]	38	13 (34,2)	NE [ NE; NE]	0,41	[0,19; 0,91]	0,0288*
NED/CR [Chemo]	40	8 (20,0)	NE [ NE; NE]	20	7 (35,0)	NE [ NE; NE]	0,53	[0,19; 1,53]	0,2335
PR	49	11 (22,4)	NE [ NE; NE]	25	11 (44,0)	12,6 [ 2,1; NE]	0,43	[0,18; 0,996]	0,0490*
Interaktion p-Wert									
0,9116									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)</b>									
tBRCAm	150	27 (18,0)	NE [ NE; NE]	65	23 (35,4)	NE [ NE; NE]	0,42	[0,24; 0,73]	0,0027*
nicht tBRCAm	105	18 (17,1)	NE [ NE; NE]	66	19 (28,8)	NE [ NE; NE]	0,57	[0,30; 1,09]	0,0887
Interaktion p-Wert									
0,4743									
<b>1st line treatment outcome (eCRF)</b>									
NED [PDS]	89	13 (14,6)	NE [ NE; NE]	47	10 (21,3)	NE [ NE; NE]	0,63	[0,28; 1,47]	0,2759
NED/CR [IDS]	74	11 (14,9)	NE [ NE; NE]	32	9 (28,1)	NE [ NE; NE]	0,50	[0,21; 1,24]	0,1322
NED/CR [Chemo]	39	8 (20,5)	NE [ NE; NE]	17	7 (41,2)	NE [ NE; NE]	0,49	[0,18; 1,40]	0,1774
PR	50	13 (26,0)	NE [ NE; NE]	34	15 (44,1)	12,6 [ 2,1; NE]	0,44	[0,20; 0,92]	0,0291*
Interaktion p-Wert									
0,9344									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)</b>									
tBRCAm	147	25 (17,0)	NE [ NE; NE]	67	23 (34,3)	NE [ NE; NE]	0,41	[0,23; 0,72]	0,0023*
nicht tBRCAm	108	20 (18,5)	NE [ NE; NE]	64	19 (29,7)	NE [ NE; NE]	0,60	[0,32; 1,13]	0,1141
Interaktion p-Wert									
0,3654									
<b>Alter [Jahre]</b>									
<65 Jahre	185	25 (13,5)	NE [ NE; NE]	98	29 (29,6)	NE [ NE; NE]	0,40	[0,23; 0,68]	0,0009*
>=65 Jahre	70	20 (28,6)	NE [ NE; NE]	33	13 (39,4)	NE [ NE; NE]	0,64	[0,32; 1,33]	0,2265
Interaktion p-Wert									
0,2876									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abc 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.29 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UE nach PT: Hypertonie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	33 (18,1)	NE [ NE; NE]	89	25 (28,1)	NE [ NE; NE]	0,61	[0,36; 1,03]	0,0662
IV	73	12 (16,4)	NE [ NE; NE]	42	17 (40,5)	NE [ NE; NE]	0,31	[0,14; 0,64]	0,0016*
Interaktion p-Wert									
0,1317									
<b>Region</b>									
Europa	245	45 (18,4)	NE [ NE; NE]	125	41 (32,8)	NE [ NE; NE]	0,49	[0,32; 0,75]	0,0012*
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	1 (16,7)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	27 (14,2)	NE [ NE; NE]	100	32 (32,0)	NE [ NE; NE]	0,40	[0,24; 0,66]	0,0005*
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	16 (26,2)	NE [ NE; NE]	30	10 (33,3)	NE [ NE; NE]	0,67	[0,31; 1,54]	0,3363
Interaktion p-Wert									
0,2696									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	40 (17,5)	NE [ NE; NE]	117	35 (29,9)	NE [ NE; NE]	0,53	[0,34; 0,84]	0,0075*
>ULN	27	5 (18,5)	NE [ NE; NE]	14	7 (50,0)	4,3 [ 0,7; NE]	0,24	[0,07; 0,77]	0,0166*
Interaktion p-Wert									
0,2140									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	45 (17,6)	NE [ NE; NE]	131	42 (32,1)	NE [ NE; NE]	0,49	[0,32; 0,74]	0,0010*
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	24 (14,5)	NE [ NE; NE]	80	20 (25,0)	NE [ NE; NE]	0,53	[0,29; 0,98]	0,0415*
Kein Tumorrest	79	15 (19,0)	NE [ NE; NE]	43	16 (37,2)	NE [ NE; NE]	0,44	[0,21; 0,89]	0,0233*
Interaktion p-Wert									
0,6755									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abc 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.29 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UE nach PT: Hypertonie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	23 (15,8)	NE [ NE; NE]	78	21 (26,9)	NE [ NE; NE]	0,54	[0,30; 0,98]	0,0425*
Intervall	99	16 (16,2)	NE [ NE; NE]	45	15 (33,3)	NE [ NE; NE]	0,42	[0,21; 0,85]	0,0174*
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	29 (18,4)	NE [ NE; NE]	77	25 (32,5)	NE [ NE; NE]	0,47	[0,28; 0,81]	0,0069*
nicht tBRCAm	97	16 (16,5)	NE [ NE; NE]	54	17 (31,5)	NE [ NE; NE]	0,51	[0,25; 1,01]	0,0517
Interaktion p-Wert									
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	4 (18,2)	NE [ NE; NE]	7	2 (28,6)	NE [ NE; NE]	0,49	[0,10; 3,55]	0,4339
gBRCAm	66	12 (18,2)	NE [ NE; NE]	31	11 (35,5)	NE [ NE; NE]	0,45	[0,20; 1,03]	0,0590
Nicht BRCAm	41	10 (24,4)	NE [ NE; NE]	22	8 (36,4)	NE [ NE; NE]	0,65	[0,25; 1,69]	0,3613
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abc 25NOV2020:11:06 kvbv306



**Anhang 4-G24: Subgruppenanalysen: SUE nach SOC und PT**

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.20 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of SUE SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis				
		Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]		Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	5 ( 5,4)	NE [ NE; NE]	48	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	4 ( 5,4)	NE [ NE; NE]	38	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	3 ( 7,5)	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	5 (10,2)	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	9 ( 6,0)	NE [ NE; NE]	65	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	8 ( 7,6)	NE [ NE; NE]	66	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	5 ( 5,6)	NE [ NE; NE]	47	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	6 ( 8,1)	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	2 ( 5,1)	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	4 ( 8,0)	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	9 ( 6,1)	NE [ NE; NE]	67	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	8 ( 7,4)	NE [ NE; NE]	64	1 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	11 ( 5,9)	NE [ NE; NE]	98	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	5,91	[1,15;108,03]	0,0307*
>=65 Jahre	70	6 ( 8,6)	NE [ NE; NE]	33	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tif/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aat 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.20 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of SUE SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	9 ( 4,9)	NE [ NE; NE]	89	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	4,68	[ 0,88; 86,36]	0,0744
IV	73	8 (11,0)	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Region</b>									
Europa	245	15 ( 6,1)	NE [ NE; NE]	125	1 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	7,70	[1,56;139,17]	0,0078*
Japan	10	2 (20,0)	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	12 ( 6,3)	NE [ NE; NE]	100	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	6,46	[1,27;117,59]	0,0204*
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	5 ( 8,2)	NE [ NE; NE]	30	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	15 ( 6,6)	NE [ NE; NE]	117	1 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	8,04	[1,63;145,46]	0,0062*
>ULN	27	2 ( 7,4)	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	17 ( 6,7)	NE [ NE; NE]	131	1 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	8,91	[1,83;160,63]	0,0031*
Interaktion p-Wert									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	11 ( 6,6)	NE [ NE; NE]	80	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	5,60	[1,09;102,30]	0,0374*
Kein Tumorrest	79	3 ( 3,8)	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3aat 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.20 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of SUE SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>Zeitpunkt der Debulking-Operation</b>									
Primär	146	8 ( 5,5)	NE [ NE; NE]	78	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	6 ( 6,1)	NE [ NE; NE]	45	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Myriad tBRCA-Status</b>									
tBRCAm	158	12 ( 7,6)	NE [ NE; NE]	77	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	5 ( 5,2)	NE [ NE; NE]	54	1 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status</b>									
sBRCAm	22	3 (13,6)	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	6 ( 9,1)	NE [ NE; NE]	31	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	2 ( 4,9)	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3aat 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.21 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of SUE PT: Anaemie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis				
		Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]		Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
<b>1st line treatment outcome (IVRS)</b>									
NED [PDS]	92	5 ( 5,4)	NE [ NE; NE]	48	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	2 ( 2,7)	NE [ NE; NE]	38	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	2 ( 5,0)	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	4 ( 8,2)	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)</b>									
tBRCAm	150	6 ( 4,0)	NE [ NE; NE]	65	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	7 ( 6,7)	NE [ NE; NE]	66	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>1st line treatment outcome (eCRF)</b>									
NED [PDS]	89	5 ( 5,6)	NE [ NE; NE]	47	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	3 ( 4,1)	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	2 ( 5,1)	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	3 ( 6,0)	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)</b>									
tBRCAm	147	6 ( 4,1)	NE [ NE; NE]	67	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	7 ( 6,5)	NE [ NE; NE]	64	1 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Alter [Jahre]</b>									
<65 Jahre	185	9 ( 4,9)	NE [ NE; NE]	98	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	4,92	[0,92; 90,72]	0,0642
>=65 Jahre	70	4 ( 5,7)	NE [ NE; NE]	33	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3auu 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.21 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of SUE PT: Anaemie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis				
		Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]		Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	8 ( 4,4)	NE [ NE; NE]	89	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
IV	73	5 ( 6,8)	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Region</b>									
Europa	245	11 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	125	1 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	5,79	[1,13;105,87]	0,0329*
Japan	10	2 (20,0)	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	9 ( 4,7)	NE [ NE; NE]	100	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	4,98	[0,93; 91,79]	0,0619
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	4 ( 6,6)	NE [ NE; NE]	30	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	12 ( 5,3)	NE [ NE; NE]	117	1 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	6,49	[1,28;118,23]	0,0199*
>ULN	27	1 ( 3,7)	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	13 ( 5,1)	NE [ NE; NE]	131	1 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	6,96	[1,39;126,39]	0,0139*
Interaktion p-Wert									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	8 ( 4,8)	NE [ NE; NE]	80	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Kein Tumorrest	79	3 ( 3,8)	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3auu 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.21 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of SUE PT: Anaemie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	95%-KI [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	n	Anzahl (%) der Patienten mit		n	Anzahl (%) der Patienten mit				
		Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]		Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	8 ( 5,5)	NE [ NE; NE]	78	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	3 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	45	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	8 ( 5,1)	NE [ NE; NE]	77	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	5 ( 5,2)	NE [ NE; NE]	54	1 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	2 ( 9,1)	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	3 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	31	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	2 ( 4,9)	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aau 25NOV2020:11:06 kvbv306

## Anhang 4-G25: Subgruppenanalysen: UESI unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.31 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Anämie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	n	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	37 (40,2)	NE [ NE; NE]	48	8 (16,7)	NE [ NE; NE]	2,97	[1,46; 6,87]	0,0020*
NED/CR [IDS]	74	34 (45,9)	NE [ NE; NE]	38	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	13 (32,5)	NE [ NE; NE]	20	1 ( 5,0)	NE [ NE; NE]	7,20	[1,44;130,90]	0,0119*
PR	49	18 (36,7)	NE [ NE; NE]	25	3 (12,0)	NE [ NE; NE]	3,73	[1,26; 15,91]	0,0149*
Interaktion p-Wert	0,6775								
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	55 (36,7)	NE [ NE; NE]	65	7 (10,8)	NE [ NE; NE]	4,04	[1,97; 9,73]	<0,0001*
nicht tBRCAm	105	47 (44,8)	NE [ NE; NE]	66	5 ( 7,6)	NE [ NE; NE]	7,69	[3,37; 22,18]	<0,0001*
Interaktion p-Wert	0,2932								
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	35 (39,3)	NE [ NE; NE]	47	8 (17,0)	NE [ NE; NE]	2,83	[1,38; 6,58]	0,0034*
NED/CR [IDS]	74	32 (43,2)	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	11 (28,2)	NE [ NE; NE]	17	1 ( 5,9)	NE [ NE; NE]	5,20	[1,01; 95,00]	0,0482*
PR	50	22 (44,0)	NE [ NE; NE]	34	3 ( 8,8)	NE [ NE; NE]	6,28	[2,18; 26,53]	0,0002*
Interaktion p-Wert	0,5024								
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	55 (37,4)	NE [ NE; NE]	67	7 (10,4)	NE [ NE; NE]	4,27	[2,08; 10,29]	<0,0001*
nicht tBRCAm	108	47 (43,5)	NE [ NE; NE]	64	5 ( 7,8)	NE [ NE; NE]	7,19	[3,15; 20,74]	<0,0001*
Interaktion p-Wert	0,3951								
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	70 (37,8)	NE [ NE; NE]	98	9 ( 9,2)	NE [ NE; NE]	4,95	[2,61; 10,65]	<0,0001*
>=65 Jahre	70	32 (45,7)	NE [ NE; NE]	33	3 ( 9,1)	NE [ NE; NE]	6,71	[2,40; 27,93]	<0,0001*
Interaktion p-Wert	0,6585								

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tif/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abe 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.31 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Anämie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	73 (40,1)	NE [ NE; NE]	89	9 (10,1)	NE [ NE; NE]	4,91	[2,60; 10,55]	<0,0001*
IV	73	29 (39,7)	NE [ NE; NE]	42	3 ( 7,1)	NE [ NE; NE]	6,83	[2,43; 28,53]	<0,0001*
Interaktion p-Wert									
0,6316									
<b>Region</b>									
Europa	245	96 (39,2)	NE [ NE; NE]	125	12 ( 9,6)	NE [ NE; NE]	4,99	[2,86; 9,59]	<0,0001*
Japan	10	6 (60,0)	2,8 [ 0,3; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	74 (38,9)	NE [ NE; NE]	100	8 ( 8,0)	NE [ NE; NE]	6,09	[3,12; 13,71]	<0,0001*
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	28 (45,9)	NE [ NE; NE]	30	4 (13,3)	NE [ NE; NE]	4,17	[1,63; 14,07]	0,0016*
Interaktion p-Wert									
0,5671									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	89 (39,0)	NE [ NE; NE]	117	11 ( 9,4)	NE [ NE; NE]	5,08	[2,84; 10,07]	<0,0001*
>ULN	27	13 (48,1)	NE [ NE; NE]	14	1 ( 7,1)	NE [ NE; NE]	9,22	[1,84;167,36]	0,0036*
Interaktion p-Wert									
0,5563									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	102 (40,0)	NE [ NE; NE]	131	12 ( 9,2)	NE [ NE; NE]	5,40	[3,09; 10,35]	<0,0001*
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	69 (41,6)	NE [ NE; NE]	80	8 (10,0)	NE [ NE; NE]	5,31	[2,72; 11,99]	<0,0001*
Kein Tumorrest	79	28 (35,4)	NE [ NE; NE]	43	2 ( 4,7)	NE [ NE; NE]	8,87	[2,67; 54,96]	<0,0001*
Interaktion p-Wert									
0,5149									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3abe 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.31 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Anämie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>Zeitpunkt der Debulking-Operation</b>									
Primär	146	52 (35,6)	NE [ NE; NE]	78	10 (12,8)	NE [ NE; NE]	3,29	[1,75; 6,87]	0,0001*
Intervall	99	45 (45,5)	NE [ NE; NE]	45	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>Myriad tBRCA-Status</b>									
tBRCAm	158	63 (39,9)	NE [ NE; NE]	77	6 ( 7,8)	NE [ NE; NE]	6,28	[2,95; 16,26]	<0,0001*
nicht tBRCAm	97	39 (40,2)	NE [ NE; NE]	54	6 (11,1)	NE [ NE; NE]	4,52	[2,06; 11,88]	<0,0001*
Interaktion p-Wert									
0,5897									
<b>sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status</b>									
sBRCAm	22	10 (45,5)	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	27 (40,9)	NE [ NE; NE]	31	4 (12,9)	NE [ NE; NE]	3,92	[1,53; 13,26]	0,0029*
Nicht BRCAm	41	20 (48,8)	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3abe 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.32 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Neutropenie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>1st line treatment outcome (IVRS)</b>									
NED [PDS]	92	16 (17,4)	NE [ NE; NE]	48	8 (16,7)	NE [ NE; NE]	1,02	[0,45; 2,52]	0,9590
NED/CR [IDS]	74	21 (28,4)	NE [ NE; NE]	38	7 (18,4)	NE [ NE; NE]	1,57	[0,70; 3,99]	0,2825
NED/CR [Chemo]	40	9 (22,5)	NE [ NE; NE]	20	5 (25,0)	NE [ NE; NE]	0,89	[0,31; 2,89]	0,8321
PR	49	7 (14,3)	NE [ NE; NE]	25	2 ( 8,0)	NE [ NE; NE]	1,86	[0,45; 12,50]	0,4134
Interaktion p-Wert									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)</b>									
tBRCAm	150	29 (19,3)	NE [ NE; NE]	65	11 (16,9)	NE [ NE; NE]	1,14	[0,59; 2,39]	0,7042
nicht tBRCAm	105	24 (22,9)	NE [ NE; NE]	66	11 (16,7)	NE [ NE; NE]	1,39	[0,70; 2,96]	0,3528
Interaktion p-Wert									
<b>1st line treatment outcome (eCRF)</b>									
NED [PDS]	89	19 (21,3)	NE [ NE; NE]	47	7 (14,9)	NE [ NE; NE]	1,46	[0,64; 3,75]	0,3764
NED/CR [IDS]	74	19 (25,7)	NE [ NE; NE]	32	6 (18,8)	NE [ NE; NE]	1,38	[0,58; 3,79]	0,4794
NED/CR [Chemo]	39	5 (12,8)	NE [ NE; NE]	17	4 (23,5)	NE [ NE; NE]	0,49	[0,13; 2,00]	0,3043
PR	50	10 (20,0)	NE [ NE; NE]	34	5 (14,7)	NE [ NE; NE]	1,41	[0,50; 4,53]	0,5224
Interaktion p-Wert									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)</b>									
tBRCAm	147	29 (19,7)	NE [ NE; NE]	67	12 (17,9)	NE [ NE; NE]	1,10	[0,58; 2,24]	0,7799
nicht tBRCAm	108	24 (22,2)	NE [ NE; NE]	64	10 (15,6)	NE [ NE; NE]	1,44	[0,71; 3,16]	0,3179
Interaktion p-Wert									
<b>Alter [Jahre]</b>									
<65 Jahre	185	38 (20,5)	NE [ NE; NE]	98	17 (17,3)	NE [ NE; NE]	1,21	[0,69; 2,20]	0,5109
>=65 Jahre	70	15 (21,4)	NE [ NE; NE]	33	5 (15,2)	NE [ NE; NE]	1,36	[0,53; 4,17]	0,5442
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abf 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.32 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Neutropenie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	38 (20,9)	NE [ NE; NE]	89	14 (15,7)	NE [ NE; NE]	1,36	[0,76; 2,60]	0,3135
IV	73	15 (20,5)	NE [ NE; NE]	42	8 (19,0)	NE [ NE; NE]	1,04	[0,45; 2,57]	0,9348
Interaktion p-Wert									
<b>Region</b>									
Europa	245	46 (18,8)	NE [ NE; NE]	125	21 (16,8)	NE [ NE; NE]	1,11	[0,67; 1,89]	0,7019
Japan	10	7 (70,0)	2,1 [ 0,5; NE]	6	1 (16,7)	NE [ NE; NE]	6,61	[1,17;123,71]	0,0301*
Interaktion p-Wert									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	40 (21,1)	NE [ NE; NE]	100	15 (15,0)	NE [ NE; NE]	1,42	[0,80; 2,65]	0,2389
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	12 (19,7)	NE [ NE; NE]	30	7 (23,3)	NE [ NE; NE]	0,82	[0,33; 2,22]	0,6876
Interaktion p-Wert									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	48 (21,1)	NE [ NE; NE]	117	19 (16,2)	NE [ NE; NE]	1,31	[0,78; 2,28]	0,3085
>ULN	27	5 (18,5)	NE [ NE; NE]	14	3 (21,4)	NE [ NE; NE]	0,82	[0,20; 4,00]	0,7888
Interaktion p-Wert									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	53 (20,8)	NE [ NE; NE]	131	22 (16,8)	NE [ NE; NE]	1,24	[0,77; 2,09]	0,3833
Interaktion p-Wert									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	38 (22,9)	NE [ NE; NE]	80	13 (16,3)	NE [ NE; NE]	1,43	[0,78; 2,80]	0,2495
Kein Tumorrest	79	12 (15,2)	NE [ NE; NE]	43	8 (18,6)	NE [ NE; NE]	0,79	[0,33; 2,01]	0,6011
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abf 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.32 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Neutropenie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	27 (18,5)	NE [ NE; NE]	78	12 (15,4)	NE [ NE; NE]	1,21	[0,63; 2,49]	0,5723
Intervall	99	23 (23,2)	NE [ NE; NE]	45	9 (20,0)	NE [ NE; NE]	1,13	[0,54; 2,59]	0,7478
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	31 (19,6)	NE [ NE; NE]	77	12 (15,6)	NE [ NE; NE]	1,26	[0,66; 2,54]	0,4961
nicht tBRCAm	97	22 (22,7)	NE [ NE; NE]	54	10 (18,5)	NE [ NE; NE]	1,25	[0,61; 2,75]	0,5571
Interaktion p-Wert									
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	8 (36,4)	NE [ NE; NE]	7	1 (14,3)	NE [ NE; NE]	2,41	[0,44; 44,78]	0,3526
gBRCAm	66	11 (16,7)	NE [ NE; NE]	31	6 (19,4)	NE [ NE; NE]	0,86	[0,33; 2,49]	0,7637
Nicht BRCAm	41	14 (34,1)	NE [ NE; NE]	22	3 (13,6)	NE [ NE; NE]	2,80	[0,91; 12,13]	0,0742
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abf 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.33 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Thrombozytopenie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	6 ( 6,5)	NE [ NE; NE]	48	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	3,08	[0,53; 58,24]	0,2374
NED/CR [IDS]	74	7 ( 9,5)	NE [ NE; NE]	38	5 (13,2)	NE [ NE; NE]	0,72	[0,23; 2,42]	0,5752
NED/CR [Chemo]	40	3 ( 7,5)	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	1 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	9 ( 6,0)	NE [ NE; NE]	65	3 ( 4,6)	NE [ NE; NE]	1,30	[0,39; 5,86]	0,6878
nicht tBRCAm	105	8 ( 7,6)	NE [ NE; NE]	66	3 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	1,68	[0,49; 7,67]	0,4275
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	4 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	47	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	2,07	[0,31; 40,41]	0,4874
NED/CR [IDS]	74	9 (12,2)	NE [ NE; NE]	32	5 (15,6)	NE [ NE; NE]	0,79	[0,27; 2,57]	0,6736
NED/CR [Chemo]	39	2 ( 5,1)	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	2 ( 4,0)	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	9 ( 6,1)	NE [ NE; NE]	67	4 ( 6,0)	NE [ NE; NE]	1,02	[0,33; 3,76]	0,9753
nicht tBRCAm	108	8 ( 7,4)	NE [ NE; NE]	64	2 ( 3,1)	NE [ NE; NE]	2,39	[0,60; 15,82]	0,2338
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	11 ( 5,9)	NE [ NE; NE]	98	5 ( 5,1)	NE [ NE; NE]	1,16	[0,42; 3,67]	0,7849
>=65 Jahre	70	6 ( 8,6)	NE [ NE; NE]	33	1 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	2,87	[0,49; 54,17]	0,2724
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abg 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.33 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Thrombozytopenie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	14 ( 7,7)	NE [ NE; NE]	89	5 ( 5,6)	NE [ NE; NE]	1,37	[0,52; 4,24]	0,5360
IV	73	3 ( 4,1)	NE [ NE; NE]	42	1 ( 2,4)	NE [ NE; NE]	1,72	[0,22; 34,72]	0,6253
Interaktion p-Wert									
0,8566									
<b>Region</b>									
Europa	245	16 ( 6,5)	NE [ NE; NE]	125	6 ( 4,8)	NE [ NE; NE]	1,35	[0,56; 3,77]	0,5192
Japan	10	1 (10,0)	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	13 ( 6,8)	NE [ NE; NE]	100	4 ( 4,0)	NE [ NE; NE]	1,71	[0,60; 6,07]	0,3272
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	4 ( 6,6)	NE [ NE; NE]	30	2 ( 6,7)	NE [ NE; NE]	0,98	[0,19; 7,08]	0,9826
Interaktion p-Wert									
0,5975									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	16 ( 7,0)	NE [ NE; NE]	117	6 ( 5,1)	NE [ NE; NE]	1,36	[0,56; 3,80]	0,5088
>ULN	27	1 ( 3,7)	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	17 ( 6,7)	NE [ NE; NE]	131	6 ( 4,6)	NE [ NE; NE]	1,45	[0,60; 4,03]	0,4180
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	13 ( 7,8)	NE [ NE; NE]	80	6 ( 7,5)	NE [ NE; NE]	1,04	[0,41; 2,96]	0,9359
Kein Tumorrest	79	3 ( 3,8)	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3abg 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.33 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Thrombozytopenie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>Zeitpunkt der Debulking-Operation</b>									
Primär	146	6 ( 4,1)	NE [ NE; NE]	78	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	3,15	[0,54; 59,52]	0,2275
Intervall	99	10 (10,1)	NE [ NE; NE]	45	5 (11,1)	NE [ NE; NE]	0,92	[0,33; 2,94]	0,8725
Interaktion p-Wert									
0,2707									
<b>Myriad tBRCA-Status</b>									
tBRCAm	158	10 ( 6,3)	NE [ NE; NE]	77	5 ( 6,5)	NE [ NE; NE]	0,95	[0,34; 3,05]	0,9270
nicht tBRCAm	97	7 ( 7,2)	NE [ NE; NE]	54	1 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	4,03	[0,72; 75,40]	0,1249
Interaktion p-Wert									
0,1879									
<b>sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status</b>									
sBRCAm	22	2 ( 9,1)	NE [ NE; NE]	7	1 (14,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	5 ( 7,6)	NE [ NE; NE]	31	2 ( 6,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	4 ( 9,8)	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3abg 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.34 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Übelkeit  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis n	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]		Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis n	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	52 (56,5)	3,7 [ 0,6; NE]	48	11 (22,9)	NE [ NE; NE]	3,32	[1,80; 6,72]	<0,0001*
NED/CR [IDS]	74	48 (64,9)	1,4 [ 0,3; 5,0]	38	15 (39,5)	NE [ NE; NE]	2,13	[1,22; 3,95]	0,0067*
NED/CR [Chemo]	40	21 (52,5)	0,6 [ 0,2; NE]	20	2 (10,0)	NE [ NE; NE]	7,98	[2,34; 49,91]	0,0002*
PR	49	23 (46,9)	NE [ NE; NE]	25	5 (20,0)	NE [ NE; NE]	2,96	[1,22; 8,82]	0,0147*
Interaktion p-Wert									
0,3039									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	87 (58,0)	2,8 [ 0,7;19,7]	65	14 (21,5)	NE [ NE; NE]	3,69	[2,17; 6,78]	<0,0001*
nicht tBRCAm	105	57 (54,3)	3,3 [ 0,3; NE]	66	19 (28,8)	NE [ NE; NE]	2,46	[1,49; 4,25]	0,0003*
Interaktion p-Wert									
0,2971									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	51 (57,3)	2,7 [ 0,5; NE]	47	10 (21,3)	NE [ NE; NE]	3,67	[1,95; 7,67]	<0,0001*
NED/CR [IDS]	74	49 (66,2)	1,0 [ 0,3; 4,3]	32	12 (37,5)	NE [ NE; NE]	2,43	[1,34; 4,79]	0,0029*
NED/CR [Chemo]	39	19 (48,7)	NE [ NE; NE]	17	2 (11,8)	NE [ NE; NE]	6,09	[1,77; 38,22]	0,0022*
PR	50	24 (48,0)	NE [ NE; NE]	34	8 (23,5)	NE [ NE; NE]	2,42	[1,13; 5,76]	0,0213*
Interaktion p-Wert									
0,5473									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	85 (57,8)	2,9 [ 0,8;19,7]	67	15 (22,4)	NE [ NE; NE]	3,51	[2,09; 6,32]	<0,0001*
nicht tBRCAm	108	59 (54,6)	3,0 [ 0,3; NE]	64	18 (28,1)	NE [ NE; NE]	2,56	[1,54; 4,47]	0,0002*
Interaktion p-Wert									
0,4182									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	109 (58,9)	2,1 [ 0,6; 9,8]	98	23 (23,5)	NE [ NE; NE]	3,47	[2,25; 5,57]	<0,0001*
>=65 Jahre	70	35 (50,0)	19,7 [ 0,8; NE]	33	10 (30,3)	NE [ NE; NE]	2,05	[1,05; 4,37]	0,0337*
Interaktion p-Wert									
0,2278									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CL) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abh 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.34 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Übelkeit  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis n	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]		Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis n	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]				
FIGO Stadium									
III	182	100 (54,9)	4,4 [ 0,8; NE]	89	28 (31,5)	NE [ NE; NE]	2,27	[1,51; 3,51]	<0,0001*
IV	73	44 (60,3)	2,1 [ 0,3; NE]	42	5 (11,9)	NE [ NE; NE]	7,24	[3,16; 20,93]	<0,0001*
Interaktion p-Wert									
0,0141*									
Region									
Europa	245	141 (57,6)	2,6 [ 0,8;10,3]	125	32 (25,6)	NE [ NE; NE]	3,03	[2,09; 4,53]	<0,0001*
Japan	10	3 (30,0)	NE [ NE; NE]	6	1 (16,7)	42,7 [ NE; NE]	2,13	[0,27; 43,05]	0,4892
Interaktion p-Wert									
0,7704									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	113 (59,5)	2,0 [ 0,5; 6,1]	100	21 (21,0)	NE [ NE; NE]	3,91	[2,51; 6,41]	<0,0001*
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	30 (49,2)	NE [ NE; NE]	30	12 (40,0)	NE [ NE; NE]	1,52	[0,80; 3,10]	0,2049
Interaktion p-Wert									
0,0279*									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	129 (56,6)	2,8 [ 0,8;19,7]	117	30 (25,6)	NE [ NE; NE]	2,94	[2,00; 4,46]	<0,0001*
>ULN	27	15 (55,6)	4,1 [ 0,1; NE]	14	3 (21,4)	NE [ NE; NE]	3,62	[1,20; 15,64]	0,0210*
Interaktion p-Wert									
0,7492									
Histologisches Grading									
High grade	255	144 (56,5)	2,9 [ 0,8;16,0]	131	33 (25,2)	NE [ NE; NE]	3,00	[2,08; 4,46]	<0,0001*
Interaktion p-Wert									
NC									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	101 (60,8)	1,7 [ 0,4; 5,4]	80	23 (28,8)	NE [ NE; NE]	2,89	[1,87; 4,67]	<0,0001*
Kein Tumorrest	79	39 (49,4)	NE [ NE; NE]	43	9 (20,9)	NE [ NE; NE]	3,02	[1,53; 6,65]	0,0010*
Interaktion p-Wert									
0,9234									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CL) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abh 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.34 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Übelkeit  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	77 (52,7)	6,6 [ 0,6; NE]	78	14 (17,9)	NE [ NE; NE]	4,02	[2,35; 7,41]	<0,0001*
Intervall	99	63 (63,6)	1,9 [ 0,4; 5,0]	45	18 (40,0)	NE [ NE; NE]	2,04	[1,23; 3,54]	0,0048*
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	92 (58,2)	2,4 [ 0,7;16,0]	77	17 (22,1)	NE [ NE; NE]	3,58	[2,19; 6,22]	<0,0001*
nicht tBRCAm	97	52 (53,6)	3,4 [ 0,4; NE]	54	16 (29,6)	NE [ NE; NE]	2,37	[1,39; 4,29]	0,0013*
Interaktion p-Wert									
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	13 (59,1)	2,2 [ 0,1; NE]	7	2 (28,6)	NE [ NE; NE]	2,53	[0,70; 16,20]	0,1724
gBRCAm	66	42 (63,6)	2,2 [ 0,3; 6,1]	31	8 (25,8)	NE [ NE; NE]	3,49	[1,73; 8,03]	0,0002*
Nicht BRCAm	41	22 (53,7)	2,7 [ 0,2; NE]	22	7 (31,8)	42,7 [14,1; NE]	2,22	[0,996; 5,63]	0,0511
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3abh 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.35 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Erbrechen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	23 (25,0)	NE [ NE; NE]	48	7 (14,6)	NE [ NE; NE]	1,85	[0,83; 4,66]	0,1352
NED/CR [IDS]	74	18 (24,3)	NE [ NE; NE]	38	6 (15,8)	NE [ NE; NE]	1,61	[0,68; 4,45]	0,2934
NED/CR [Chemo]	40	4 (10,0)	NE [ NE; NE]	20	1 ( 5,0)	NE [ NE; NE]	2,04	[0,30; 39,81]	0,4971
PR	49	10 (20,4)	NE [ NE; NE]	25	2 ( 8,0)	NE [ NE; NE]	2,76	[0,73; 17,97]	0,1457
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	34 (22,7)	NE [ NE; NE]	65	7 (10,8)	NE [ NE; NE]	2,26	[1,06; 5,56]	0,0329*
nicht tBRCAm	105	21 (20,0)	NE [ NE; NE]	66	9 (13,6)	NE [ NE; NE]	1,53	[0,72; 3,52]	0,2721
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	21 (23,6)	NE [ NE; NE]	47	7 (14,9)	NE [ NE; NE]	1,70	[0,76; 4,33]	0,2031
NED/CR [IDS]	74	17 (23,0)	NE [ NE; NE]	32	4 (12,5)	NE [ NE; NE]	1,97	[0,73; 6,86]	0,1917
NED/CR [Chemo]	39	5 (12,8)	NE [ NE; NE]	17	2 (11,8)	NE [ NE; NE]	1,11	[0,24; 7,75]	0,8997
PR	50	10 (20,0)	NE [ NE; NE]	34	3 ( 8,8)	NE [ NE; NE]	2,35	[0,72; 10,48]	0,1655
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	33 (22,4)	NE [ NE; NE]	67	7 (10,4)	NE [ NE; NE]	2,30	[1,08; 5,67]	0,0293*
nicht tBRCAm	108	22 (20,4)	NE [ NE; NE]	64	9 (14,1)	NE [ NE; NE]	1,52	[0,72; 3,47]	0,2807
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	44 (23,8)	NE [ NE; NE]	98	10 (10,2)	NE [ NE; NE]	2,55	[1,34; 5,36]	0,0036*
>=65 Jahre	70	11 (15,7)	NE [ NE; NE]	33	6 (18,2)	NE [ NE; NE]	0,84	[0,32; 2,45]	0,7397
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3abi 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.35 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Erbrechen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	42 (23,1)	NE [ NE; NE]	89	12 (13,5)	NE [ NE; NE]	1,83	[0,996; 3,64]	0,0517
IV	73	13 (17,8)	NE [ NE; NE]	42	4 ( 9,5)	NE [ NE; NE]	1,94	[0,69; 6,88]	0,2231
Interaktion p-Wert									
0,9322									
<b>Region</b>									
Europa	245	55 (22,4)	NE [ NE; NE]	125	14 (11,2)	NE [ NE; NE]	2,14	[1,23; 4,00]	0,0065*
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	2 (33,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	42 (22,1)	NE [ NE; NE]	100	11 (11,0)	NE [ NE; NE]	2,11	[1,13; 4,32]	0,0183*
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	13 (21,3)	NE [ NE; NE]	30	5 (16,7)	NE [ NE; NE]	1,40	[0,53; 4,36]	0,5147
Interaktion p-Wert									
0,5150									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	44 (19,3)	NE [ NE; NE]	117	15 (12,8)	NE [ NE; NE]	1,57	[0,90; 2,92]	0,1181
>ULN	27	11 (40,7)	NE [ NE; NE]	14	1 ( 7,1)	NE [ NE; NE]	6,94	[1,35;126,79]	0,0163*
Interaktion p-Wert									
0,1075									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	55 (21,6)	NE [ NE; NE]	131	16 (12,2)	NE [ NE; NE]	1,87	[1,10; 3,37]	0,0201*
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	40 (24,1)	NE [ NE; NE]	80	11 (13,8)	NE [ NE; NE]	1,89	[1,01; 3,87]	0,0478*
Kein Tumorrest	79	13 (16,5)	NE [ NE; NE]	43	5 (11,6)	NE [ NE; NE]	1,43	[0,54; 4,44]	0,4903
Interaktion p-Wert									
0,6542									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3abi 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.35 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Erbrechen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>Zeitpunkt der Debulking-Operation</b>									
Primär	146	30 (20,5)	NE [ NE; NE]	78	9 (11,5)	NE [ NE; NE]	1,89	[0,94; 4,23]	0,0769
Intervall	99	23 (23,2)	NE [ NE; NE]	45	7 (15,6)	NE [ NE; NE]	1,55	[0,70; 3,92]	0,2893
Interaktion p-Wert									
0,7321									
<b>Myriad tBRCA-Status</b>									
tBRCAm	158	36 (22,8)	NE [ NE; NE]	77	8 (10,4)	NE [ NE; NE]	2,36	[1,15; 5,46]	0,0172*
nicht tBRCAm	97	19 (19,6)	NE [ NE; NE]	54	8 (14,8)	NE [ NE; NE]	1,37	[0,62; 3,33]	0,4440
Interaktion p-Wert									
0,3478									
<b>sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status</b>									
sBRCAm	22	4 (18,2)	NE [ NE; NE]	7	1 (14,3)	NE [ NE; NE]	1,24	[0,18; 24,28]	0,8435
gBRCAm	66	15 (22,7)	NE [ NE; NE]	31	4 (12,9)	NE [ NE; NE]	1,94	[0,70; 6,79]	0,2135
Nicht BRCAm	41	6 (14,6)	NE [ NE; NE]	22	4 (18,2)	NE [ NE; NE]	0,77	[0,22; 3,03]	0,6947
Interaktion p-Wert									
0,5629									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3abi 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.36 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Fatigue und Asthenie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>1st line treatment outcome (IVRS)</b>									
NED [PDS]	92	49 (53,3)	12,7 [ 2,9; NE]	48	18 (37,5)	NE [ NE; NE]	1,72	[1,02; 3,04]	0,0403*
NED/CR [IDS]	74	50 (67,6)	3,5 [ 1,8;11,8]	38	15 (39,5)	NE [ NE; NE]	2,05	[1,18; 3,78]	0,0098*
NED/CR [Chemo]	40	19 (47,5)	NE [ NE; NE]	20	5 (25,0)	NE [ NE; NE]	2,33	[0,94; 7,04]	0,0696
PR	49	24 (49,0)	NE [ NE; NE]	25	8 (32,0)	NE [ NE; NE]	1,73	[0,81; 4,12]	0,1603
Interaktion p-Wert									
0,9373									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)</b>									
tBRCAm	150	82 (54,7)	9,8 [ 3,5; NE]	65	24 (36,9)	NE [ NE; NE]	1,71	[1,10; 2,76]	0,0155*
nicht tBRCAm	105	60 (57,1)	11,0 [ 2,7; NE]	66	22 (33,3)	NE [ NE; NE]	2,12	[1,32; 3,53]	0,0016*
Interaktion p-Wert									
0,5317									
<b>1st line treatment outcome (eCRF)</b>									
NED [PDS]	89	48 (53,9)	12,5 [ 2,8; NE]	47	18 (38,3)	NE [ NE; NE]	1,70	[1,01; 3,00]	0,0472*
NED/CR [IDS]	74	49 (66,2)	3,5 [ 1,4;11,0]	32	9 (28,1)	NE [ NE; NE]	3,29	[1,70; 7,17]	0,0002*
NED/CR [Chemo]	39	18 (46,2)	NE [ NE; NE]	17	4 (23,5)	NE [ NE; NE]	2,34	[0,87; 8,12]	0,0938
PR	50	26 (52,0)	15,3 [ 3,5; NE]	34	15 (44,1)	NE [ NE; NE]	1,16	[0,62; 2,24]	0,6490
Interaktion p-Wert									
0,1637									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)</b>									
tBRCAm	147	80 (54,4)	11,8 [ 3,5; NE]	67	24 (35,8)	NE [ NE; NE]	1,77	[1,14; 2,85]	0,0104*
nicht tBRCAm	108	62 (57,4)	11,0 [ 2,7; NE]	64	22 (34,4)	NE [ NE; NE]	2,05	[1,28; 3,41]	0,0024*
Interaktion p-Wert									
0,6606									
<b>Alter [Jahre]</b>									
<65 Jahre	185	105 (56,8)	9,8 [ 2,9;30,1]	98	32 (32,7)	NE [ NE; NE]	2,15	[1,46; 3,24]	<0,0001*
>=65 Jahre	70	37 (52,9)	13,8 [ 3,5; NE]	33	14 (42,4)	NE [ NE; NE]	1,34	[0,74; 2,57]	0,3371
Interaktion p-Wert									
0,2151									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abj 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.36 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Fatigue und Asthenie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	100 (54,9)	11,1 [ 3,7; NE]	89	32 (36,0)	NE [ NE; NE]	1,78	[1,21; 2,69]	0,0031*
IV	73	42 (57,5)	11,0 [ 2,1; NE]	42	14 (33,3)	NE [ NE; NE]	2,20	[1,23; 4,17]	0,0070*
Interaktion p-Wert									
0,5633									
<b>Region</b>									
Europa	245	142 (58,0)	7,2 [ 3,5;15,8]	125	46 (36,8)	NE [ NE; NE]	1,90	[1,37; 2,67]	<0,0001*
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	106 (55,8)	9,1 [ 3,5; NE]	100	33 (33,0)	NE [ NE; NE]	2,04	[1,39; 3,06]	0,0002*
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	32 (52,5)	18,0 [ 2,9; NE]	30	12 (40,0)	NE [ NE; NE]	1,48	[0,79; 3,00]	0,2301
Interaktion p-Wert									
0,4266									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	126 (55,3)	11,3 [ 5,1; NE]	117	40 (34,2)	NE [ NE; NE]	1,91	[1,35; 2,76]	0,0002*
>ULN	27	16 (59,3)	2,1 [ 0,5; NE]	14	6 (42,9)	NE [ NE; NE]	1,82	[0,75; 5,06]	0,1949
Interaktion p-Wert									
0,9208									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	142 (55,7)	11,0 [ 4,1; NE]	131	46 (35,1)	NE [ NE; NE]	1,89	[1,37; 2,67]	<0,0001*
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	98 (59,0)	6,2 [ 2,5;15,9]	80	27 (33,8)	NE [ NE; NE]	2,24	[1,48; 3,49]	<0,0001*
Kein Tumorrest	79	39 (49,4)	NE [ NE; NE]	43	15 (34,9)	NE [ NE; NE]	1,50	[0,84; 2,81]	0,1710
Interaktion p-Wert									
0,2879									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abj 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.36 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Fatigue und Asthenie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	75 (51,4)	14,9 [ 5,1; NE]	78	25 (32,1)	NE [ NE; NE]	1,92	[1,24; 3,08]	0,0030*
Intervall	99	62 (62,6)	4,1 [ 2,1;15,3]	45	17 (37,8)	NE [ NE; NE]	1,98	[1,18; 3,49]	0,0084*
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	87 (55,1)	9,8 [ 3,5; NE]	77	27 (35,1)	NE [ NE; NE]	1,82	[1,20; 2,85]	0,0044*
nicht tBRCAm	97	55 (56,7)	11,0 [ 2,7; NE]	54	19 (35,2)	NE [ NE; NE]	2,01	[1,21; 3,47]	0,0060*
Interaktion p-Wert									
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	10 (45,5)	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	45 (68,2)	2,4 [ 1,1; 8,5]	31	14 (45,2)	NE [ NE; NE]	2,02	[1,14; 3,83]	0,0153*
Nicht BRCAm	41	25 (61,0)	4,1 [ 1,4; NE]	22	12 (54,5)	9,4 [ 2,8; NE]	1,30	[0,67; 2,68]	0,4496
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abj 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.37 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Hypertonie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	46 (50,0)	17,9 [ 7,6; NE]	48	26 (54,2)	11,0 [ 4,2; NE]	0,95	[0,59; 1,56]	0,8312
NED/CR [IDS]	74	36 (48,6)	NE [ NE; NE]	38	22 (57,9)	5,2 [ 2,1; NE]	0,69	[0,41; 1,20]	0,1864
NED/CR [Chemo]	40	21 (52,5)	13,9 [ 3,4; NE]	20	13 (65,0)	4,1 [ 0,8; NE]	0,72	[0,36; 1,47]	0,3529
PR	49	24 (49,0)	NE [ NE; NE]	25	17 (68,0)	2,8 [ 0,7;11,3]	0,53	[0,29; 1,01]	0,0537
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	70 (46,7)	NE [ NE; NE]	65	40 (61,5)	6,9 [ 3,3;24,3]	0,67	[0,46; 0,996]	0,0477*
nicht tBRCAm	105	57 (54,3)	11,1 [ 6,6; NE]	66	38 (57,6)	4,6 [ 2,2; NE]	0,86	[0,57; 1,30]	0,4630
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	44 (49,4)	NE [ NE; NE]	47	25 (53,2)	11,1 [ 4,2; NE]	0,96	[0,59; 1,59]	0,8695
NED/CR [IDS]	74	33 (44,6)	NE [ NE; NE]	32	17 (53,1)	9,8 [ 2,8; NE]	0,72	[0,41; 1,32]	0,2830
NED/CR [Chemo]	39	23 (59,0)	5,6 [ 0,9; NE]	17	12 (70,6)	4,1 [ 0,8; NE]	0,82	[0,41; 1,70]	0,5772
PR	50	26 (52,0)	16,6 [ 5,7; NE]	34	23 (67,6)	2,5 [ 0,7;11,3]	0,54	[0,30; 0,94]	0,0315*
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	68 (46,3)	NE [ NE; NE]	67	40 (59,7)	7,0 [ 3,3; NE]	0,69	[0,47; 1,03]	0,0699
nicht tBRCAm	108	59 (54,6)	10,9 [ 6,7; NE]	64	38 (59,4)	4,3 [ 2,1; NE]	0,82	[0,55; 1,25]	0,3569
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	83 (44,9)	NE [ NE; NE]	98	54 (55,1)	8,4 [ 4,1; NE]	0,73	[0,52; 1,03]	0,0753
>=65 Jahre	70	44 (62,9)	6,0 [ 3,4;14,1]	33	24 (72,7)	2,8 [ 1,4; 5,4]	0,74	[0,45; 1,23]	0,2357
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abk 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.37 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Hypertonie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=131)				2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	90 (49,5)	NE [ NE; NE]	89	53 (59,6)	7,0 [ 4,1; NE]	0,76	[0,54; 1,07]	0,1157
IV	73	37 (50,7)	16,7 [ 5,6; NE]	42	25 (59,5)	3,5 [ 2,1; NE]	0,72	[0,43; 1,21]	0,2079
Interaktion p-Wert									
0,8616									
<b>Region</b>									
Europa	245	124 (50,6)	20,3 [ 9,7; NE]	125	72 (57,6)	5,6 [ 3,5; NE]	0,80	[0,60; 1,07]	0,1310
Japan	10	3 (30,0)	NE [ NE; NE]	6	6 (100)	2,1 [ 0,3;24,3]	0,17	[0,04; 0,65]	0,0096*
Interaktion p-Wert									
0,0269*									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	89 (46,8)	NE [ NE; NE]	100	59 (59,0)	4,2 [ 2,8; NE]	0,68	[0,49; 0,95]	0,0243*
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	35 (57,4)	9,8 [ 5,8; NE]	30	19 (63,3)	11,0 [ 2,8; NE]	0,91	[0,53; 1,63]	0,7479
Interaktion p-Wert									
0,3732									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	112 (49,1)	NE [ NE; NE]	117	70 (59,8)	5,5 [ 3,4;12,6]	0,74	[0,55; 0,996]	0,0471*
>ULN	27	15 (55,6)	6,9 [ 2,8; NE]	14	8 (57,1)	4,9 [ 0,7; NE]	0,82	[0,36; 2,05]	0,6629
Interaktion p-Wert									
0,8047									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	127 (49,8)	30,5 [ 9,8; NE]	131	78 (59,5)	5,5 [ 3,4;12,6]	0,75	[0,56; 0,99]	0,0441*
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	78 (47,0)	NE [ NE; NE]	80	43 (53,8)	11,0 [ 4,2; NE]	0,83	[0,58; 1,22]	0,3423
Kein Tumorrest	79	41 (51,9)	16,6 [ 5,6; NE]	43	27 (62,8)	4,2 [ 2,1; NE]	0,72	[0,45; 1,19]	0,1988
Interaktion p-Wert									
0,6525									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3abk 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.37 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Hypertonie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=131)				2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>Zeitpunkt der Debulking-Operation</b>									
Primär	146	71 (48,6)	NE [ NE; NE]	78	45 (57,7)	8,1 [ 4,2; NE]	0,82	[0,57; 1,20]	0,2993
Intervall	99	48 (48,5)	NE [ NE; NE]	45	25 (55,6)	5,6 [ 2,8; NE]	0,75	[0,47; 1,24]	0,2582
Interaktion p-Wert									
0,7879									
<b>Myriad tBRCA-Status</b>									
tBRCAm	158	77 (48,7)	NE [ NE; NE]	77	45 (58,4)	7,0 [ 3,5; NE]	0,76	[0,53; 1,11]	0,1498
nicht tBRCAm	97	50 (51,5)	17,9 [ 7,5; NE]	54	33 (61,1)	4,3 [ 2,1; NE]	0,73	[0,47; 1,14]	0,1606
Interaktion p-Wert									
0,8779									
<b>sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status</b>									
sBRCAm	22	11 (50,0)	NE [ NE; NE]	7	3 (42,9)	NE [ NE; NE]	1,05	[0,33; 4,63]	0,9425
gBRCAm	66	30 (45,5)	NE [ NE; NE]	31	19 (61,3)	6,9 [ 3,3; NE]	0,63	[0,36; 1,14]	0,1260
Nicht BRCAm	41	21 (51,2)	20,3 [ 7,5; NE]	22	14 (63,6)	3,1 [ 0,8; NE]	0,59	[0,30; 1,19]	0,1396
Interaktion p-Wert									
0,7182									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3abk 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.38 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Proteinurie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>1st line treatment outcome (IVRS)</b>									
NED [PDS]	92	6 ( 6,5)	NE [ NE; NE]	48	9 (18,8)	NE [ NE; NE]	0,31	[0,10; 0,87]	0,0256*
NED/CR [IDS]	74	7 ( 9,5)	NE [ NE; NE]	38	3 ( 7,9)	NE [ NE; NE]	1,18	[0,33; 5,49]	0,8043
NED/CR [Chemo]	40	3 ( 7,5)	NE [ NE; NE]	20	3 (15,0)	NE [ NE; NE]	0,44	[0,08; 2,36]	0,3165
PR	49	4 ( 8,2)	NE [ NE; NE]	25	4 (16,0)	NE [ NE; NE]	0,48	[0,11; 2,03]	0,3038
Interaktion p-Wert									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)</b>									
tBRCAm	150	15 (10,0)	NE [ NE; NE]	65	9 (13,8)	NE [ NE; NE]	0,68	[0,30; 1,61]	0,3649
nicht tBRCAm	105	5 ( 4,8)	NE [ NE; NE]	66	10 (15,2)	NE [ NE; NE]	0,29	[0,09; 0,81]	0,0180*
Interaktion p-Wert									
<b>1st line treatment outcome (eCRF)</b>									
NED [PDS]	89	5 ( 5,6)	NE [ NE; NE]	47	8 (17,0)	NE [ NE; NE]	0,30	[0,09; 0,90]	0,0315*
NED/CR [IDS]	74	9 (12,2)	NE [ NE; NE]	32	2 ( 6,3)	NE [ NE; NE]	1,95	[0,50; 12,82]	0,3593
NED/CR [Chemo]	39	1 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	17	2 (11,8)	NE [ NE; NE]	0,19	[0,01; 2,02]	0,1636
PR	50	4 ( 8,0)	NE [ NE; NE]	34	6 (17,6)	NE [ NE; NE]	0,41	[0,11; 1,45]	0,1648
Interaktion p-Wert									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)</b>									
tBRCAm	147	14 ( 9,5)	NE [ NE; NE]	67	9 (13,4)	NE [ NE; NE]	0,66	[0,29; 1,59]	0,3467
nicht tBRCAm	108	6 ( 5,6)	NE [ NE; NE]	64	10 (15,6)	NE [ NE; NE]	0,33	[0,11; 0,88]	0,0268*
Interaktion p-Wert									
<b>Alter [Jahre]</b>									
<65 Jahre	185	14 ( 7,6)	NE [ NE; NE]	98	17 (17,3)	NE [ NE; NE]	0,40	[0,19; 0,80]	0,0106*
>=65 Jahre	70	6 ( 8,6)	NE [ NE; NE]	33	2 ( 6,1)	NE [ NE; NE]	1,39	[0,32; 9,50]	0,6771
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abl 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.38 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Proteinurie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	15 ( 8,2)	NE [ NE; NE]	89	12 (13,5)	NE [ NE; NE]	0,57	[0,27; 1,24]	0,1516
IV	73	5 ( 6,8)	NE [ NE; NE]	42	7 (16,7)	NE [ NE; NE]	0,38	[0,11; 1,19]	0,0959
Interaktion p-Wert									
<b>Region</b>									
Europa	245	20 ( 8,2)	NE [ NE; NE]	125	16 (12,8)	NE [ NE; NE]	0,60	[0,31; 1,17]	0,1294
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	3 (50,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	15 ( 7,9)	NE [ NE; NE]	100	13 (13,0)	NE [ NE; NE]	0,57	[0,27; 1,22]	0,1458
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	5 ( 8,2)	NE [ NE; NE]	30	6 (20,0)	NE [ NE; NE]	0,36	[0,10; 1,20]	0,0948
Interaktion p-Wert									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	18 ( 7,9)	NE [ NE; NE]	117	17 (14,5)	NE [ NE; NE]	0,51	[0,26; 0,99]	0,0466*
>ULN	27	2 ( 7,4)	NE [ NE; NE]	14	2 (14,3)	NE [ NE; NE]	0,47	[0,06; 3,91]	0,4549
Interaktion p-Wert									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	20 ( 7,8)	NE [ NE; NE]	131	19 (14,5)	NE [ NE; NE]	0,50	[0,27; 0,95]	0,0336*
Interaktion p-Wert									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	15 ( 9,0)	NE [ NE; NE]	80	11 (13,8)	NE [ NE; NE]	0,62	[0,29; 1,39]	0,2398
Kein Tumorrest	79	4 ( 5,1)	NE [ NE; NE]	43	7 (16,3)	NE [ NE; NE]	0,27	[0,07; 0,90]	0,0336*
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abl 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.38 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Proteinurie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	8 ( 5,5)	NE [ NE; NE]	78	14 (17,9)	NE [ NE; NE]	0,27	[0,11; 0,63]	0,0025*
Intervall	99	11 (11,1)	NE [ NE; NE]	45	4 ( 8,9)	NE [ NE; NE]	1,23	[0,42; 4,45]	0,7167
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	16 (10,1)	NE [ NE; NE]	77	10 (13,0)	NE [ NE; NE]	0,73	[0,34; 1,66]	0,4380
nicht tBRCAm	97	4 ( 4,1)	NE [ NE; NE]	54	9 (16,7)	NE [ NE; NE]	0,23	[0,06; 0,70]	0,0093*
Interaktion p-Wert									
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	2 ( 9,1)	NE [ NE; NE]	7	1 (14,3)	NE [ NE; NE]	0,56	[0,05; 12,08]	0,6500
gBRCAm	66	7 (10,6)	NE [ NE; NE]	31	5 (16,1)	NE [ NE; NE]	0,63	[0,20; 2,12]	0,4360
Nicht BRCAm	41	2 ( 4,9)	NE [ NE; NE]	22	2 ( 9,1)	NE [ NE; NE]	0,53	[0,06; 4,41]	0,5286
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abl 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.39 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Magen-Darm(GI)-Perforationen und Fisteln  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	0	NE [ NE; NE]	48	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	38	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	2 ( 5,0)	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	1 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	2 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	65	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	66	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	0	NE [ NE; NE]	47	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	2 ( 5,1)	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	1 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	2 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	67	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	1 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	64	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	2 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	98	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>=65 Jahre	70	1 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	33	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abm 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.39 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Magen-Darm(GI)-Perforationen und Fisteln Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	1 ( 0,5)	NE [ NE; NE]	89	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
IV	73	2 ( 2,7)	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	3 ( 1,2)	NE [ NE; NE]	125	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	2 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	100	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	1 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	30	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	2 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	117	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>ULN	27	1 ( 3,7)	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	3 ( 1,2)	NE [ NE; NE]	131	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	0	NE [ NE; NE]	80	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Kein Tumorrest	79	3 ( 3,8)	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3abm 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.39 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Magen-Darm(GI)-Perforationen und Fisteln Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	2 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	78	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	45	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	2 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	77	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	54	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	0	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	0	NE [ NE; NE]	31	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	0	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3abm 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.40 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Komplikationen der Wundheilung  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	48	3 ( 6,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	38	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	0	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	1 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	2 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	65	2 ( 3,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	0	NE [ NE; NE]	66	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	47	3 ( 6,4)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	0	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	1 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	2 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	67	2 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	0	NE [ NE; NE]	64	1 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	2 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	98	2 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>=65 Jahre	70	0	NE [ NE; NE]	33	1 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abn 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.40 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Komplikationen der Wundheilung  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	1 ( 0,5)	NE [ NE; NE]	89	3 ( 3,4)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
IV	73	1 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	2 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	125	3 ( 2,4)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	1 ( 0,5)	NE [ NE; NE]	100	2 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	1 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	30	1 ( 3,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	1 ( 0,4)	NE [ NE; NE]	117	3 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>ULN	27	1 ( 3,7)	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	2 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	131	3 ( 2,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	1 ( 0,6)	NE [ NE; NE]	80	3 ( 3,8)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Kein Tumorrest	79	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abn 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.40 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Komplikationen der Wundheilung  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	78	3 ( 3,8)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	45	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	1 ( 0,6)	NE [ NE; NE]	77	2 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	54	1 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	0	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	0	NE [ NE; NE]	31	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	0	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3abn 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.41 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Blutungen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	11 (12,0)	NE [ NE; NE]	48	7 (14,6)	NE [ NE; NE]	0,78	[0,31; 2,13]	0,6200
NED/CR [IDS]	74	9 (12,2)	NE [ NE; NE]	38	3 ( 7,9)	NE [ NE; NE]	1,54	[0,46; 6,94]	0,5038
NED/CR [Chemo]	40	4 (10,0)	NE [ NE; NE]	20	1 ( 5,0)	NE [ NE; NE]	1,94	[0,29; 37,98]	0,5275
PR	49	5 (10,2)	NE [ NE; NE]	25	1 ( 4,0)	NE [ NE; NE]	2,65	[0,43; 50,89]	0,3242
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	17 (11,3)	NE [ NE; NE]	65	9 (13,8)	NE [ NE; NE]	0,79	[0,36; 1,86]	0,5786
nicht tBRCAm	105	12 (11,4)	NE [ NE; NE]	66	3 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	2,51	[0,80; 11,03]	0,1211
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	10 (11,2)	NE [ NE; NE]	47	7 (14,9)	NE [ NE; NE]	0,72	[0,28; 1,99]	0,5132
NED/CR [IDS]	74	9 (12,2)	NE [ NE; NE]	32	2 ( 6,3)	NE [ NE; NE]	1,97	[0,51; 12,95]	0,3516
NED/CR [Chemo]	39	4 (10,3)	NE [ NE; NE]	17	1 ( 5,9)	NE [ NE; NE]	1,71	[0,25; 33,48]	0,6127
PR	50	5 (10,0)	NE [ NE; NE]	34	2 ( 5,9)	NE [ NE; NE]	1,71	[0,37; 11,95]	0,5065
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	16 (10,9)	NE [ NE; NE]	67	9 (13,4)	NE [ NE; NE]	0,78	[0,35; 1,85]	0,5627
nicht tBRCAm	108	13 (12,0)	NE [ NE; NE]	64	3 ( 4,7)	NE [ NE; NE]	2,58	[0,83; 11,26]	0,1053
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	20 (10,8)	NE [ NE; NE]	98	9 ( 9,2)	NE [ NE; NE]	1,15	[0,54; 2,67]	0,7183
>=65 Jahre	70	9 (12,9)	NE [ NE; NE]	33	3 ( 9,1)	NE [ NE; NE]	1,42	[0,42; 6,41]	0,5875
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3abo 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.41 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Blutungen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	23 (12,6)	NE [ NE; NE]	89	11 (12,4)	NE [ NE; NE]	0,99	[0,50; 2,12]	0,9868
IV	73	6 ( 8,2)	NE [ NE; NE]	42	1 ( 2,4)	NE [ NE; NE]	3,51	[0,60; 66,32]	0,1820
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	29 (11,8)	NE [ NE; NE]	125	12 ( 9,6)	NE [ NE; NE]	1,22	[0,64; 2,48]	0,5644
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	24 (12,6)	NE [ NE; NE]	100	10 (10,0)	NE [ NE; NE]	1,24	[0,61; 2,72]	0,5576
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	5 ( 8,2)	NE [ NE; NE]	30	1 ( 3,3)	NE [ NE; NE]	2,47	[0,40; 47,23]	0,3657
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	24 (10,5)	NE [ NE; NE]	117	12 (10,3)	NE [ NE; NE]	1,00	[0,51; 2,07]	0,9985
>ULN	27	5 (18,5)	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	29 (11,4)	NE [ NE; NE]	131	12 ( 9,2)	NE [ NE; NE]	1,23	[0,64; 2,50]	0,5480
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	20 (12,0)	NE [ NE; NE]	80	9 (11,3)	NE [ NE; NE]	1,05	[0,49; 2,43]	0,9009
Kein Tumorrest	79	8 (10,1)	NE [ NE; NE]	43	3 ( 7,0)	NE [ NE; NE]	1,43	[0,41; 6,54]	0,5854
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abo 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.41 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Blutungen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	16 (11,0)	NE [ NE; NE]	78	8 (10,3)	NE [ NE; NE]	1,05	[0,46; 2,59]	0,9090
Intervall	99	12 (12,1)	NE [ NE; NE]	45	4 ( 8,9)	NE [ NE; NE]	1,34	[0,47; 4,80]	0,6008
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	19 (12,0)	NE [ NE; NE]	77	10 (13,0)	NE [ NE; NE]	0,90	[0,43; 2,01]	0,7845
nicht tBRCAm	97	10 (10,3)	NE [ NE; NE]	54	2 ( 3,7)	NE [ NE; NE]	2,81	[0,74; 18,27]	0,1388
Interaktion p-Wert									
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	1 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	9 (13,6)	NE [ NE; NE]	31	6 (19,4)	NE [ NE; NE]	0,67	[0,24; 1,99]	0,4515
Nicht BRCAm	41	5 (12,2)	NE [ NE; NE]	22	1 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	2,67	[0,43; 51,16]	0,3213
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abo 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.42 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Arterielle Thromboembolie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>1st line treatment outcome (IVRS)</b>									
NED [PDS]	92	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	48	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	2 ( 2,7)	NE [ NE; NE]	38	1 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	0	NE [ NE; NE]	20	1 ( 5,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	0	NE [ NE; NE]	25	1 ( 4,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)</b>									
tBRCAm	150	3 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	65	2 ( 3,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	0	NE [ NE; NE]	66	2 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>1st line treatment outcome (eCRF)</b>									
NED [PDS]	89	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	47	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	2 ( 2,7)	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	0	NE [ NE; NE]	17	1 ( 5,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	0	NE [ NE; NE]	34	2 ( 5,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)</b>									
tBRCAm	147	3 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	67	2 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	0	NE [ NE; NE]	64	2 ( 3,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Alter [Jahre]</b>									
<65 Jahre	185	1 ( 0,5)	NE [ NE; NE]	98	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>=65 Jahre	70	2 ( 2,9)	NE [ NE; NE]	33	3 ( 9,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abp 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.42 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Arterielle Thromboembolie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	3 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	89	2 ( 2,2)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
IV	73	0	NE [ NE; NE]	42	2 ( 4,8)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Region</b>									
Europa	245	3 ( 1,2)	NE [ NE; NE]	125	4 ( 3,2)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	2 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	100	2 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	1 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	30	2 ( 6,7)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	3 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	117	4 ( 3,4)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>ULN	27	0	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	3 ( 1,2)	NE [ NE; NE]	131	4 ( 3,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	3 ( 1,8)	NE [ NE; NE]	80	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Kein Tumorrest	79	0	NE [ NE; NE]	43	3 ( 7,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abp 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.42 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Arterielle Thromboembolie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	78	3 ( 3,8)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	2 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	45	1 ( 2,2)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	3 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	77	3 ( 3,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	0	NE [ NE; NE]	54	1 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	0	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	31	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	0	NE [ NE; NE]	22	1 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abp 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.43 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Venöse Thromboembolie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	3 ( 3,3)	NE [ NE; NE]	48	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	2 ( 2,7)	NE [ NE; NE]	38	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	0	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	2 ( 4,1)	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	4 ( 2,7)	NE [ NE; NE]	65	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	3 ( 2,9)	NE [ NE; NE]	66	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	2 ( 2,2)	NE [ NE; NE]	47	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	5 ( 6,8)	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	0	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	0	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	4 ( 2,7)	NE [ NE; NE]	67	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	3 ( 2,8)	NE [ NE; NE]	64	1 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	5 ( 2,7)	NE [ NE; NE]	98	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>=65 Jahre	70	2 ( 2,9)	NE [ NE; NE]	33	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abq 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.43 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Venöse Thromboembolie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	4 ( 2,2)	NE [ NE; NE]	89	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
IV	73	3 ( 4,1)	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Region</b>									
Europa	245	7 ( 2,9)	NE [ NE; NE]	125	1 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	5 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	100	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	2 ( 3,3)	NE [ NE; NE]	30	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	7 ( 3,1)	NE [ NE; NE]	117	1 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>ULN	27	0	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	7 ( 2,7)	NE [ NE; NE]	131	1 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	7 ( 4,2)	NE [ NE; NE]	80	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Kein Tumorrest	79	0	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abq 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.43 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Venöse Thromboembolie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>Zeitpunkt der Debulking-Operation</b>									
Primär	146	2 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	78	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	5 ( 5,1)	NE [ NE; NE]	45	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Myriad tBRCA-Status</b>									
tBRCAm	158	5 ( 3,2)	NE [ NE; NE]	77	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	2 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	54	1 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status</b>									
sBRCAm	22	1 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	3 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	31	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	2 ( 4,9)	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abq 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.44 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Posteriore reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	0	NE [ NE; NE]	48	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	38	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	0	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	0	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	0	NE [ NE; NE]	65	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	0	NE [ NE; NE]	66	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	0	NE [ NE; NE]	47	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	0	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	0	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	0	NE [ NE; NE]	67	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	0	NE [ NE; NE]	64	1 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	0	NE [ NE; NE]	98	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>=65 Jahre	70	0	NE [ NE; NE]	33	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abr 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.44 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Posteriore reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	0	NE [ NE; NE]	89	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
IV	73	0	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	0	NE [ NE; NE]	125	1 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	0	NE [ NE; NE]	100	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	0	NE [ NE; NE]	30	1 ( 3,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	0	NE [ NE; NE]	117	1 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>ULN	27	0	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	0	NE [ NE; NE]	131	1 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	0	NE [ NE; NE]	80	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Kein Tumorrest	79	0	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abr 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.44 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Posteriore reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	0	NE [ NE; NE]	78	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	0	NE [ NE; NE]	45	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	0	NE [ NE; NE]	77	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	0	NE [ NE; NE]	54	1 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	0	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	0	NE [ NE; NE]	31	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	0	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3abr 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.45 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Kongestive Herzinsuffizienz Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	0	NE [ NE; NE]	48	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	38	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	0	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	0	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	0	NE [ NE; NE]	65	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	0	NE [ NE; NE]	66	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	0	NE [ NE; NE]	47	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	0	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	0	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	0	NE [ NE; NE]	67	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	0	NE [ NE; NE]	64	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	0	NE [ NE; NE]	98	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>=65 Jahre	70	0	NE [ NE; NE]	33	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3abs 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.45 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Kongestive Herzinsuffizienz Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	0	NE [ NE; NE]	89	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
IV	73	0	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	0	NE [ NE; NE]	125	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	0	NE [ NE; NE]	100	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	0	NE [ NE; NE]	30	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	0	NE [ NE; NE]	117	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>ULN	27	0	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	0	NE [ NE; NE]	131	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	0	NE [ NE; NE]	80	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Kein Tumorrest	79	0	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abs 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.45 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Kongestive Herzinsuffizienz Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	0	NE [ NE; NE]	78	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	0	NE [ NE; NE]	45	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	0	NE [ NE; NE]	77	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	0	NE [ NE; NE]	54	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	0	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	0	NE [ NE; NE]	31	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	0	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abs 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.46 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Nicht-GI-Fisteln Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	0	NE [ NE; NE]	48	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	38	1 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	0	NE [ NE; NE]	20	1 ( 5,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	0	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	0	NE [ NE; NE]	65	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	0	NE [ NE; NE]	66	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	0	NE [ NE; NE]	47	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	0	NE [ NE; NE]	17	1 ( 5,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	0	NE [ NE; NE]	34	1 ( 2,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	0	NE [ NE; NE]	67	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	0	NE [ NE; NE]	64	1 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	0	NE [ NE; NE]	98	2 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>=65 Jahre	70	0	NE [ NE; NE]	33	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abt 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.46 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Nicht-GI-Fisteln Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	0	NE [ NE; NE]	89	2 ( 2,2)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
IV	73	0	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	0	NE [ NE; NE]	125	2 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	0	NE [ NE; NE]	100	2 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	0	NE [ NE; NE]	30	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	0	NE [ NE; NE]	117	1 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>ULN	27	0	NE [ NE; NE]	14	1 ( 7,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	0	NE [ NE; NE]	131	2 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	0	NE [ NE; NE]	80	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Kein Tumorrest	79	0	NE [ NE; NE]	43	2 ( 4,7)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abt 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.46 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Nicht-GI-Fisteln Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	0	NE [ NE; NE]	78	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	0	NE [ NE; NE]	45	1 ( 2,2)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	0	NE [ NE; NE]	77	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	0	NE [ NE; NE]	54	1 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	0	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	0	NE [ NE; NE]	31	1 ( 3,2)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	0	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3abt 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.47 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: MDS/AML Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	48	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	1 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	38	1 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	0	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	0	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	65	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	66	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	47	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	1 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	32	1 ( 3,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	0	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	0	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	67	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	1 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	64	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	2 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	98	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>=65 Jahre	70	0	NE [ NE; NE]	33	1 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3abu 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.47 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: MDS/AML Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	2 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	89	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
IV	73	0	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	2 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	125	1 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	0	NE [ NE; NE]	100	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	2 ( 3,3)	NE [ NE; NE]	30	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	2 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	117	1 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>ULN	27	0	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	2 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	131	1 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	2 ( 1,2)	NE [ NE; NE]	80	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Kein Tumorrest	79	0	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abu 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.47 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: MDS/AML Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	78	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	45	1 ( 2,2)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	1 ( 0,6)	NE [ NE; NE]	77	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	54	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	1 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	0	NE [ NE; NE]	31	1 ( 3,2)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	0	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abu 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.48 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Myelodysplastisches Syndrom und Akute myeloische Leukämie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	48	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	1 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	38	1 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	0	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	0	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	65	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	66	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	47	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	1 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	32	1 ( 3,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	0	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	0	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	67	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	1 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	64	1 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	2 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	98	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>=65 Jahre	70	0	NE [ NE; NE]	33	1 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3abv 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.48 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Myelodysplastisches Syndrom und Akute myeloische Leukämie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	2 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	89	2 ( 2,2)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
IV	73	0	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	2 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	125	2 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	0	NE [ NE; NE]	100	2 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	2 ( 3,3)	NE [ NE; NE]	30	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	2 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	117	2 ( 1,7)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>ULN	27	0	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	2 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	131	2 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	2 ( 1,2)	NE [ NE; NE]	80	2 ( 2,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Kein Tumorrest	79	0	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3abv 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.48 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Myelodysplastisches Syndrom und Akute myeloische Leukämie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	78	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	45	1 ( 2,2)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	1 ( 0,6)	NE [ NE; NE]	77	2 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	54	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	1 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	0	NE [ NE; NE]	31	1 ( 3,2)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	0	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3abv 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.49 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Sekundäre Neubildungen Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	2 ( 2,2)	NE [ NE; NE]	48	2 ( 4,2)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	6 ( 8,1)	NE [ NE; NE]	38	1 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	2 ( 5,0)	NE [ NE; NE]	20	1 ( 5,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	0	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	8 ( 5,3)	NE [ NE; NE]	65	3 ( 4,6)	NE [ NE; NE]	1,13	[0,33; 5,14]	0,8605
nicht tBRCAm	105	2 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	66	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	1,11	[0,11; 23,95]	0,9309
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	3 ( 3,4)	NE [ NE; NE]	47	2 ( 4,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	6 ( 8,1)	NE [ NE; NE]	32	1 ( 3,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	1 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	17	1 ( 5,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	0	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	8 ( 5,4)	NE [ NE; NE]	67	3 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	1,16	[0,34; 5,31]	0,8210
nicht tBRCAm	108	2 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	64	1 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	1,06	[0,10; 22,92]	0,9596
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	9 ( 4,9)	NE [ NE; NE]	98	2 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	2,23	[0,57; 14,65]	0,2682
>=65 Jahre	70	1 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	33	2 ( 6,1)	NE [ NE; NE]	0,21	[0,01; 2,24]	0,1914
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3abv 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.49 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Sekundäre Neubildungen Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	7 ( 3,8)	NE [ NE; NE]	89	4 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	0,78	[ 0,23; 2,97]	0,6912
IV	73	3 ( 4,1)	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>Region</b>									
Europa	245	10 ( 4,1)	NE [ NE; NE]	125	4 ( 3,2)	NE [ NE; NE]	1,18	[ 0,39; 4,29]	0,7814
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	4 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	100	4 ( 4,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	6 ( 9,8)	NE [ NE; NE]	30	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	10 ( 4,4)	NE [ NE; NE]	117	4 ( 3,4)	NE [ NE; NE]	1,18	[ 0,39; 4,30]	0,7803
>ULN	27	0	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	10 ( 3,9)	NE [ NE; NE]	131	4 ( 3,1)	NE [ NE; NE]	1,19	[ 0,40; 4,34]	0,7668
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	9 ( 5,4)	NE [ NE; NE]	80	3 ( 3,8)	NE [ NE; NE]	1,36	[ 0,40; 6,13]	0,6380
Kein Tumorrest	79	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	43	1 ( 2,3)	NE [ NE; NE]	0,48	[ 0,02; 12,07]	0,6055
Interaktion p-Wert									
0,5081									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abw 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.49 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Sekundäre Neubildungen Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>Zeitpunkt der Debulking-Operation</b>									
Primär	146	4 ( 2,7)	NE [ NE; NE]	78	3 ( 3,8)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	6 ( 6,1)	NE [ NE; NE]	45	1 ( 2,2)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>Myriad tBRCA-Status</b>									
tBRCAm	158	8 ( 5,1)	NE [ NE; NE]	77	4 ( 5,2)	NE [ NE; NE]	0,93	[ 0,29; 3,50]	0,9119
nicht tBRCAm	97	2 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	54	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status</b>									
sBRCAm	22	2 ( 9,1)	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	2 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	31	1 ( 3,2)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	0	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abw 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.50 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Pneumonitis Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>1st line treatment outcome (IVRS)</b>									
NED [PDS]	92	0	NE [ NE; NE]	48	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	2 ( 2,7)	NE [ NE; NE]	38	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	0	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	1 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)</b>									
tBRCAm	150	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	65	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	2 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	66	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>1st line treatment outcome (eCRF)</b>									
NED [PDS]	89	0	NE [ NE; NE]	47	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	3 ( 4,1)	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	0	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	0	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)</b>									
tBRCAm	147	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	67	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	2 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	64	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Alter [Jahre]</b>									
<65 Jahre	185	1 ( 0,5)	NE [ NE; NE]	98	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>=65 Jahre	70	2 ( 2,9)	NE [ NE; NE]	33	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abx 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.50 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Pneumonitis Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	2 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	89	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
IV	73	1 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Region</b>									
Europa	245	3 ( 1,2)	NE [ NE; NE]	125	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	3 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	100	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	0	NE [ NE; NE]	30	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	2 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	117	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>ULN	27	1 ( 3,7)	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	3 ( 1,2)	NE [ NE; NE]	131	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	3 ( 1,8)	NE [ NE; NE]	80	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Kein Tumorrest	79	0	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abx 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.50 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of UESI: Pneumonitis  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	95%-KI [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	0	NE [ NE; NE]	78	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	3 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	45	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	2 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	77	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	54	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	1 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	0	NE [ NE; NE]	31	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	1 ( 2,4)	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.

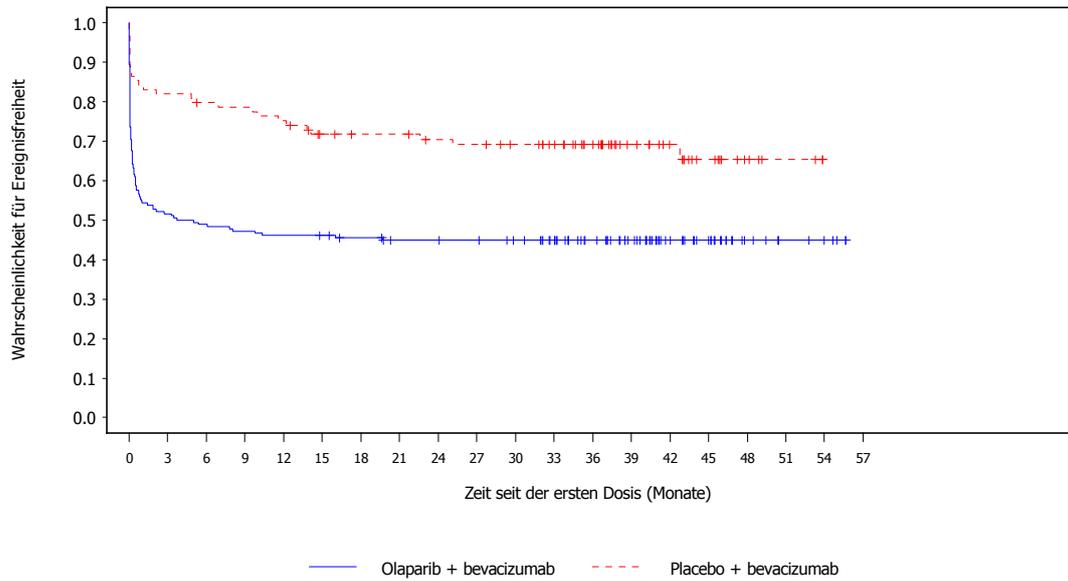
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abx 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.5.25 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of UESI: Übelkeit for FIGO Stadium=III Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

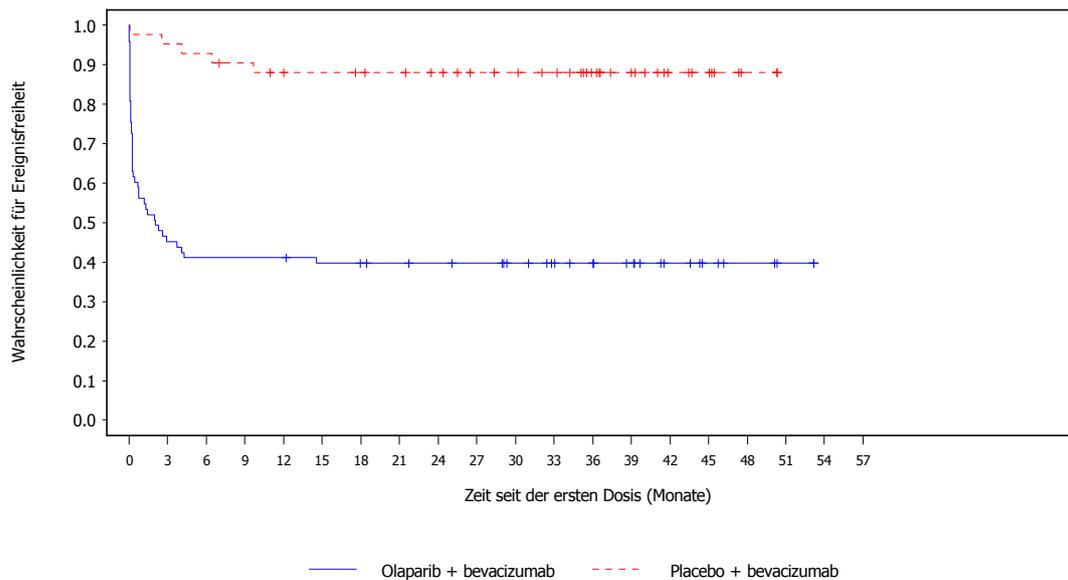
182	94	89	86	84	83	80	76	76	75	72	66	54	44	29	22	9	5	3	0	Olaparib + bevacizumab
89	73	70	69	66	59	57	57	54	53	50	46	38	24	18	11	5	2	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3bay 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.5.26 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of UESI: Übelkeit for FIGO Stadium=IV Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

73	33	30	30	30	28	27	26	25	24	21	18	16	13	8	5	3	1	0	0	Olaparib + bevacizumab
42	40	39	37	34	34	33	32	30	27	26	24	18	13	8	6	1	0	0	0	Placebo + bevacizumab

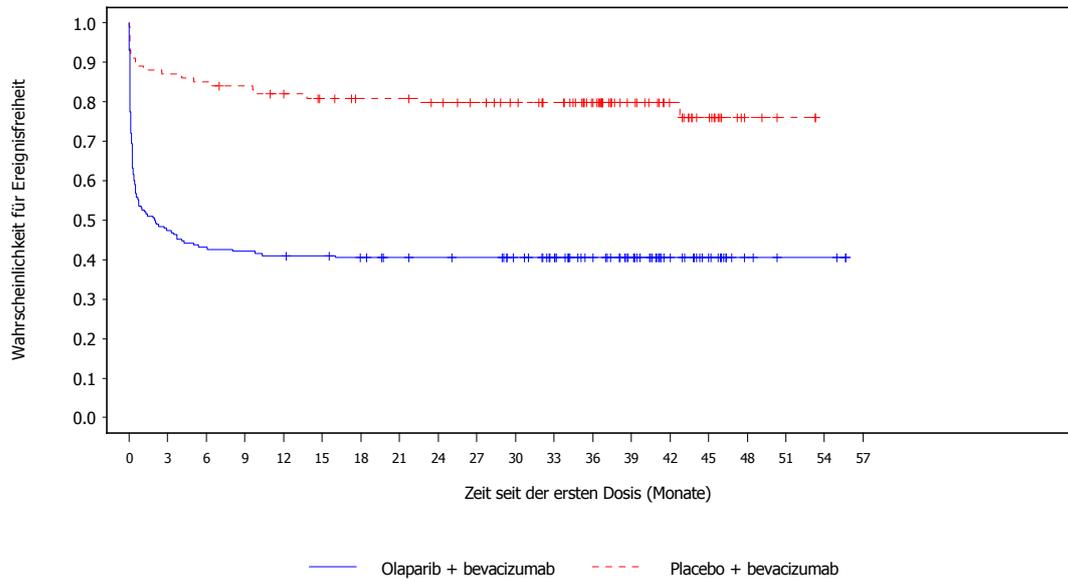
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3baz 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.5.27 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of UESI: Übelkeit for ECOG-PS-Status=(0) Normale Aktivität  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

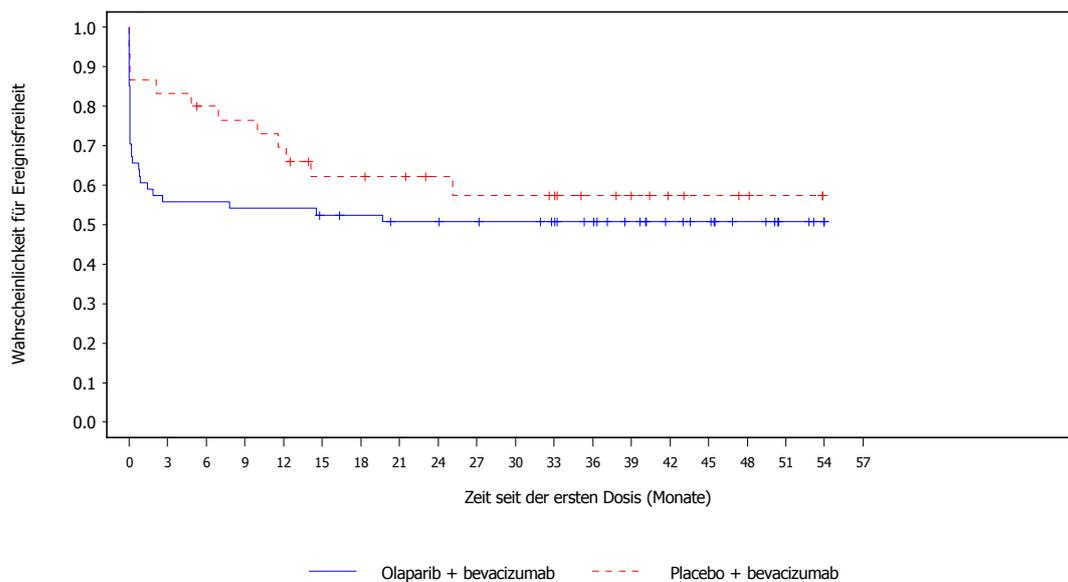
190	90	82	80	78	77	74	71	70	69	64	57	46	37	22	14	4	2	2	0	Olaparib + bevacizumab
100	87	85	83	79	76	73	73	70	67	63	58	47	30	21	13	3	1	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gtttesubae\_v3bbb 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.5.28 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of UESI: Übelkeit for ECOG-PS-Status=(1) Eingeschränkte Aktivität  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

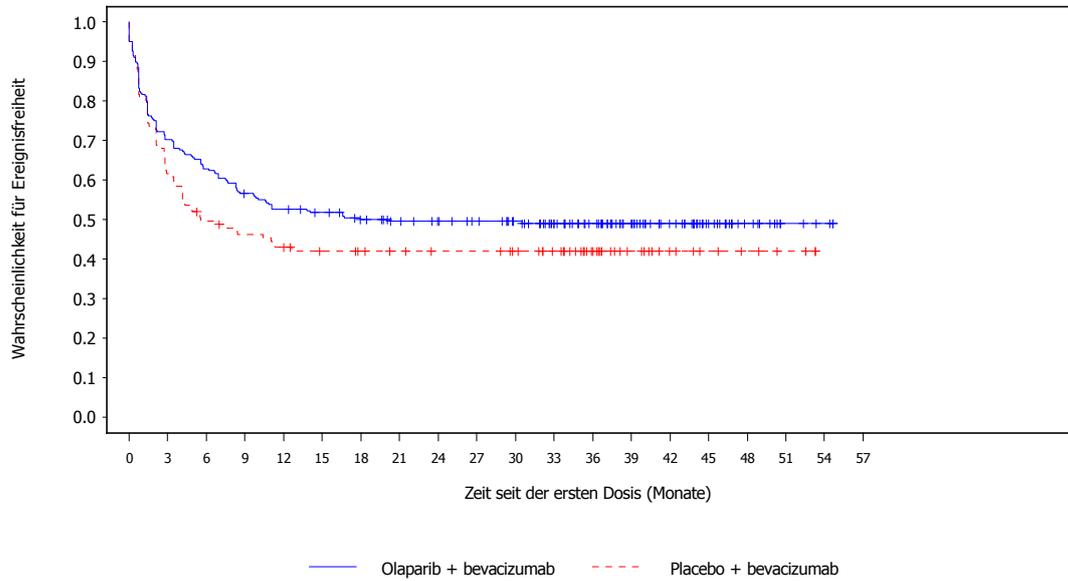
61	34	34	33	33	31	30	28	28	27	26	24	21	17	13	11	7	3	0	0	Olaparib + bevacizumab
30	25	23	22	20	16	16	15	13	12	12	11	8	6	4	3	2	1	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gtttesubae\_v3bbb 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.5.29 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of UESI: Hypertonie for Region=Europa  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

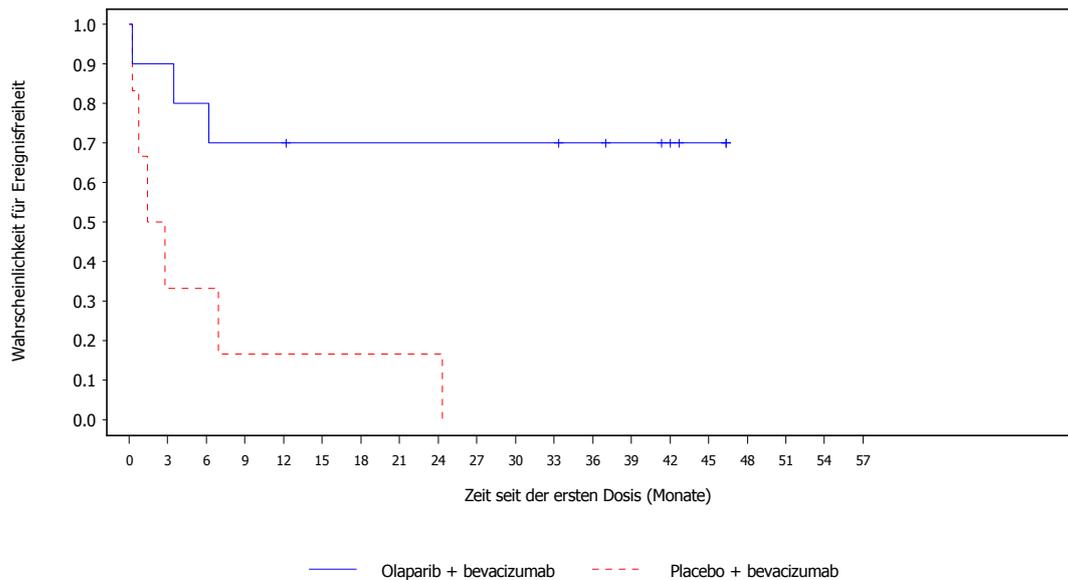
245	172	154	138	128	123	115	109	105	101	94	83	70	54	41	26	12	4	2	0	Olaparib + bevacizumab
125	77	61	56	51	48	46	44	42	42	39	34	24	15	9	6	4	2	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3bbc 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.5.30 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of UESI: Hypertonie for Region=Japan  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

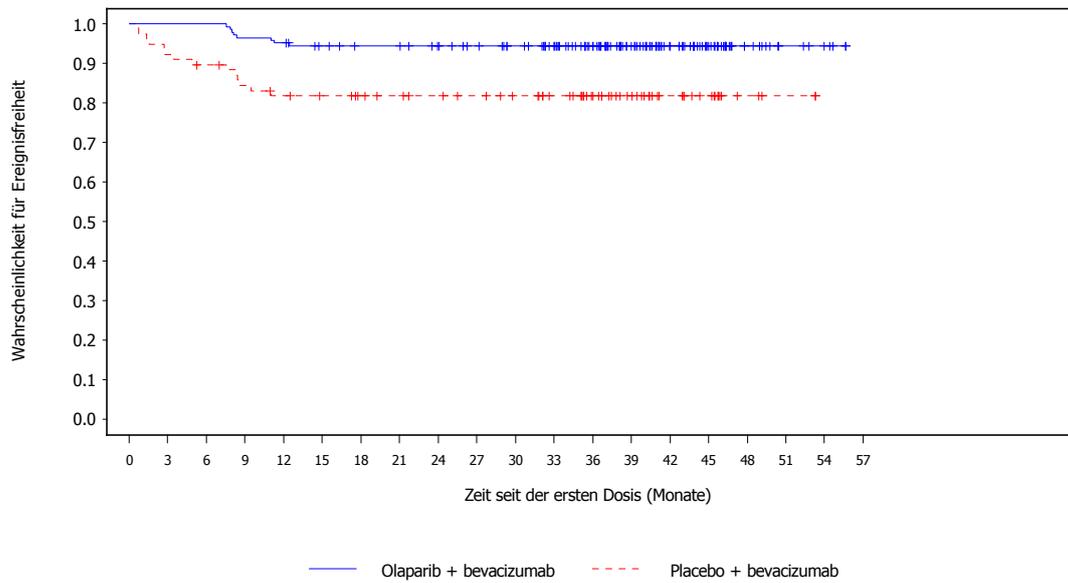
10	9	8	7	7	6	6	6	6	6	6	6	5	4	3	1	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
6	2	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3bbd 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.5.31 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of UESI: Proteinurie for Zeitpunkt der Debulking-Operation=Primär  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

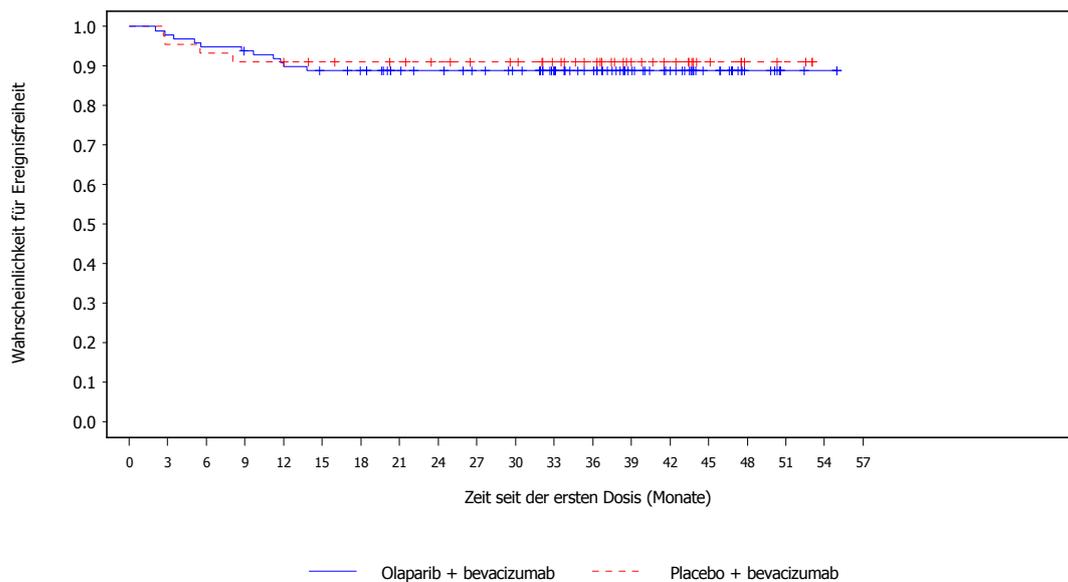
146	146	146	141	139	134	131	131	127	123	118	110	94	71	50	33	13	6	3	0	Olaparib + bevacizumab
78	72	69	64	61	59	56	54	52	50	47	42	34	25	16	11	3	1	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3bbe 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.5.32 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of UESI: Proteinurie for Zeitpunkt der Debulking-Operation=Intervall  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

99	97	94	92	88	86	84	77	75	72	69	60	51	37	30	19	8	2	1	0	Olaparib + bevacizumab
45	43	42	41	40	39	38	37	35	33	32	28	24	16	13	7	3	2	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3bbf 25NOV2020:11:06 kvbv306

**Anhang 4-G26: Subgruppenanalysen: Nicht schwere UESI nach SOC und PT**

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.85 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Anämie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	28 (30,4)	NE [ NE; NE]	48	7 (14,6)	NE [ NE; NE]	2,35	[1,08; 5,84]	0,0293*
NED/CR [IDS]	74	31 (41,9)	NE [ NE; NE]	38	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	11 (27,5)	NE [ NE; NE]	20	1 ( 5,0)	NE [ NE; NE]	5,93	[1,15;108,31]	0,0302*
PR	49	16 (32,7)	NE [ NE; NE]	25	3 (12,0)	NE [ NE; NE]	3,23	[1,07; 13,87]	0,0355*
Interaktion p-Wert									
0,6565									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	46 (30,7)	NE [ NE; NE]	65	7 (10,8)	NE [ NE; NE]	3,21	[1,55; 7,78]	0,0010*
nicht tBRCAm	105	40 (38,1)	NE [ NE; NE]	66	4 ( 6,1)	NE [ NE; NE]	7,72	[3,11; 25,74]	<0,0001*
Interaktion p-Wert									
0,1759									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	26 (29,2)	NE [ NE; NE]	47	7 (14,9)	NE [ NE; NE]	2,19	[1,01; 5,48]	0,0483*
NED/CR [IDS]	74	28 (37,8)	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	10 (25,6)	NE [ NE; NE]	17	1 ( 5,9)	NE [ NE; NE]	4,64	[0,89; 85,14]	0,0728
PR	50	20 (40,0)	NE [ NE; NE]	34	3 ( 8,8)	NE [ NE; NE]	5,59	[1,92; 23,71]	0,0008*
Interaktion p-Wert									
0,4096									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	46 (31,3)	NE [ NE; NE]	67	7 (10,4)	NE [ NE; NE]	3,39	[1,63; 8,22]	0,0005*
nicht tBRCAm	108	40 (37,0)	NE [ NE; NE]	64	4 ( 6,3)	NE [ NE; NE]	7,24	[2,92; 24,12]	<0,0001*
Interaktion p-Wert									
0,2428									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	57 (30,8)	NE [ NE; NE]	98	8 ( 8,2)	NE [ NE; NE]	4,36	[2,21; 9,89]	<0,0001*
>=65 Jahre	70	29 (41,4)	NE [ NE; NE]	33	3 ( 9,1)	NE [ NE; NE]	5,56	[1,98; 23,23]	0,0004*
Interaktion p-Wert									
0,7283									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tif/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3adg 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.85 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Anämie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	61 (33,5)	NE [ NE; NE]	89	8 ( 9,0)	NE [ NE; NE]	4,35	[2,21; 9,85]	<0,0001*
IV	73	25 (34,2)	NE [ NE; NE]	42	3 ( 7,1)	NE [ NE; NE]	5,69	[2,00; 23,92]	0,0004*
Interaktion p-Wert									
0,7024									
<b>Region</b>									
Europa	245	80 (32,7)	NE [ NE; NE]	125	11 ( 8,8)	NE [ NE; NE]	4,29	[2,39; 8,54]	<0,0001*
Japan	10	6 (60,0)	2,8 [ 0,3; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	63 (33,2)	NE [ NE; NE]	100	7 ( 7,0)	NE [ NE; NE]	5,67	[2,78; 13,61]	<0,0001*
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	23 (37,7)	NE [ NE; NE]	30	4 (13,3)	NE [ NE; NE]	3,13	[1,21; 10,69]	0,0170*
Interaktion p-Wert									
0,3897									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	74 (32,5)	NE [ NE; NE]	117	10 ( 8,5)	NE [ NE; NE]	4,39	[2,38; 9,05]	<0,0001*
>ULN	27	12 (44,4)	NE [ NE; NE]	14	1 ( 7,1)	NE [ NE; NE]	8,32	[1,64;151,49]	0,0066*
Interaktion p-Wert									
0,5305									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	86 (33,7)	NE [ NE; NE]	131	11 ( 8,4)	NE [ NE; NE]	4,71	[2,63; 9,34]	<0,0001*
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	56 (33,7)	NE [ NE; NE]	80	7 ( 8,8)	NE [ NE; NE]	4,57	[2,23; 11,02]	<0,0001*
Kein Tumorrest	79	26 (32,9)	NE [ NE; NE]	43	2 ( 4,7)	NE [ NE; NE]	8,24	[2,46; 51,14]	0,0001*
Interaktion p-Wert									
0,4628									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3adg 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.85 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Anämie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>Zeitpunkt der Debulking-Operation</b>									
Primär	146	41 (28,1)	NE [ NE; NE]	78	9 (11,5)	NE [ NE; NE]	2,71	[1,38; 5,95]	0,0029*
Intervall	99	41 (41,4)	NE [ NE; NE]	45	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>Myriad tBRCA-Status</b>									
tBRCAm	158	52 (32,9)	NE [ NE; NE]	77	6 ( 7,8)	NE [ NE; NE]	4,88	[2,27; 12,71]	<0,0001*
nicht tBRCAm	97	34 (35,1)	NE [ NE; NE]	54	5 ( 9,3)	NE [ NE; NE]	4,53	[1,94; 13,22]	0,0002*
Interaktion p-Wert									
0,9079									
<b>sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status</b>									
sBRCAm	22	9 (40,9)	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	25 (37,9)	NE [ NE; NE]	31	4 (12,9)	NE [ NE; NE]	3,51	[1,36; 11,94]	0,0073*
Nicht BRCAm	41	17 (41,5)	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3adg 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.86 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Neutropenie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>1st line treatment outcome (IVRS)</b>									
NED [PDS]	92	12 (13,0)	NE [ NE; NE]	48	6 (12,5)	NE [ NE; NE]	1,03	[0,40; 2,95]	0,9594
NED/CR [IDS]	74	16 (21,6)	NE [ NE; NE]	38	7 (18,4)	NE [ NE; NE]	1,15	[0,49; 2,99]	0,7577
NED/CR [Chemo]	40	6 (15,0)	NE [ NE; NE]	20	4 (20,0)	NE [ NE; NE]	0,70	[0,20; 2,72]	0,5811
PR	49	5 (10,2)	NE [ NE; NE]	25	2 ( 8,0)	NE [ NE; NE]	1,31	[0,28; 9,15]	0,7422
Interaktion p-Wert									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)</b>									
tBRCAm	150	21 (14,0)	NE [ NE; NE]	65	10 (15,4)	NE [ NE; NE]	0,88	[0,43; 1,96]	0,7522
nicht tBRCAm	105	18 (17,1)	NE [ NE; NE]	66	9 (13,6)	NE [ NE; NE]	1,26	[0,58; 2,93]	0,5715
Interaktion p-Wert									
<b>1st line treatment outcome (eCRF)</b>									
NED [PDS]	89	13 (14,6)	NE [ NE; NE]	47	5 (10,6)	NE [ NE; NE]	1,38	[0,52; 4,31]	0,5289
NED/CR [IDS]	74	14 (18,9)	NE [ NE; NE]	32	6 (18,8)	NE [ NE; NE]	0,98	[0,39; 2,75]	0,9598
NED/CR [Chemo]	39	5 (12,8)	NE [ NE; NE]	17	3 (17,6)	NE [ NE; NE]	0,66	[0,16; 3,19]	0,5705
PR	50	7 (14,0)	NE [ NE; NE]	34	5 (14,7)	NE [ NE; NE]	0,96	[0,31; 3,24]	0,9438
Interaktion p-Wert									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)</b>									
tBRCAm	147	21 (14,3)	NE [ NE; NE]	67	11 (16,4)	NE [ NE; NE]	0,84	[0,42; 1,82]	0,6538
nicht tBRCAm	108	18 (16,7)	NE [ NE; NE]	64	8 (12,5)	NE [ NE; NE]	1,33	[0,60; 3,25]	0,4927
Interaktion p-Wert									
<b>Alter [Jahre]</b>									
<65 Jahre	185	28 (15,1)	NE [ NE; NE]	98	14 (14,3)	NE [ NE; NE]	1,06	[0,57; 2,06]	0,8672
>=65 Jahre	70	11 (15,7)	NE [ NE; NE]	33	5 (15,2)	NE [ NE; NE]	0,97	[0,35; 3,09]	0,9622
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3adh 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.86 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Neutropenie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	27 (14,8)	NE [ NE; NE]	89	11 (12,4)	NE [ NE; NE]	1,20	[0,61; 2,52]	0,6100
IV	73	12 (16,4)	NE [ NE; NE]	42	8 (19,0)	NE [ NE; NE]	0,82	[0,34; 2,09]	0,6654
Interaktion p-Wert									
<b>Region</b>									
Europa	245	33 (13,5)	NE [ NE; NE]	125	18 (14,4)	NE [ NE; NE]	0,91	[0,52; 1,64]	0,7379
Japan	10	6 (60,0)	5,2 [ 0,5; NE]	6	1 (16,7)	NE [ NE; NE]	5,16	[0,88; 97,55]	0,0718
Interaktion p-Wert									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	31 (16,3)	NE [ NE; NE]	100	12 (12,0)	NE [ NE; NE]	1,36	[0,71; 2,75]	0,3613
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	7 (11,5)	NE [ NE; NE]	30	7 (23,3)	NE [ NE; NE]	0,46	[0,16; 1,33]	0,1470
Interaktion p-Wert									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	35 (15,4)	NE [ NE; NE]	117	16 (13,7)	NE [ NE; NE]	1,11	[0,63; 2,06]	0,7257
>ULN	27	4 (14,8)	NE [ NE; NE]	14	3 (21,4)	NE [ NE; NE]	0,64	[0,14; 3,23]	0,5591
Interaktion p-Wert									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	39 (15,3)	NE [ NE; NE]	131	19 (14,5)	NE [ NE; NE]	1,04	[0,61; 1,83]	0,9002
Interaktion p-Wert									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	27 (16,3)	NE [ NE; NE]	80	11 (13,8)	NE [ NE; NE]	1,17	[0,60; 2,47]	0,6497
Kein Tumorrest	79	10 (12,7)	NE [ NE; NE]	43	7 (16,3)	NE [ NE; NE]	0,73	[0,28; 2,02]	0,5364
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3adh 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.86 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Neutropenie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	20 (13,7)	NE [ NE; NE]	78	9 (11,5)	NE [ NE; NE]	1,18	[0,55; 2,72]	0,6775
Intervall	99	17 (17,2)	NE [ NE; NE]	45	9 (20,0)	NE [ NE; NE]	0,81	[0,37; 1,90]	0,6115
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	22 (13,9)	NE [ NE; NE]	77	10 (13,0)	NE [ NE; NE]	1,05	[0,51; 2,32]	0,8967
nicht tBRCAm	97	17 (17,5)	NE [ NE; NE]	54	9 (16,7)	NE [ NE; NE]	1,04	[0,47; 2,44]	0,9251
Interaktion p-Wert									
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	4 (18,2)	NE [ NE; NE]	7	1 (14,3)	NE [ NE; NE]	1,16	[0,17; 22,74]	0,8910
gBRCAm	66	10 (15,2)	NE [ NE; NE]	31	6 (19,4)	NE [ NE; NE]	0,76	[0,28; 2,23]	0,5978
Nicht BRCAm	41	10 (24,4)	NE [ NE; NE]	22	3 (13,6)	NE [ NE; NE]	1,91	[0,58; 8,50]	0,3015
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3adh 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.87 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Thrombozytopenie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	5 ( 5,4)	NE [ NE; NE]	48	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	5 ( 6,8)	NE [ NE; NE]	38	3 ( 7,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	3 ( 7,5)	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	1 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	8 ( 5,3)	NE [ NE; NE]	65	2 ( 3,1)	NE [ NE; NE]	1,73	[0,43; 11,45]	0,4659
nicht tBRCAm	105	6 ( 5,7)	NE [ NE; NE]	66	2 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	1,87	[0,43; 12,74]	0,4229
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	3 ( 3,4)	NE [ NE; NE]	47	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	1,55	[0,20; 31,23]	0,6966
NED/CR [IDS]	74	7 ( 9,5)	NE [ NE; NE]	32	3 ( 9,4)	NE [ NE; NE]	1,00	[0,28; 4,65]	0,9976
NED/CR [Chemo]	39	2 ( 5,1)	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	2 ( 4,0)	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	8 ( 5,4)	NE [ NE; NE]	67	3 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	1,21	[0,35; 5,50]	0,7795
nicht tBRCAm	108	6 ( 5,6)	NE [ NE; NE]	64	1 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	3,54	[0,60; 66,82]	0,1792
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<=65 Jahre	185	8 ( 4,3)	NE [ NE; NE]	98	4 ( 4,1)	NE [ NE; NE]	1,04	[0,33; 3,89]	0,9515
>=65 Jahre	70	6 ( 8,6)	NE [ NE; NE]	33	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3adi 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.87 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Thrombozytopenie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	11 ( 6,0)	NE [ NE; NE]	89	3 ( 3,4)	NE [ NE; NE]	1,78	[0,56; 7,86]	0,3526
IV	73	3 ( 4,1)	NE [ NE; NE]	42	1 ( 2,4)	NE [ NE; NE]	1,72	[0,22; 34,78]	0,6241
Interaktion p-Wert									
0,9805									
<b>Region</b>									
Europa	245	13 ( 5,3)	NE [ NE; NE]	125	4 ( 3,2)	NE [ NE; NE]	1,64	[0,58; 5,82]	0,3682
Japan	10	1 (10,0)	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	10 ( 5,3)	NE [ NE; NE]	100	3 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	1,74	[0,53; 7,75]	0,3799
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	4 ( 6,6)	NE [ NE; NE]	30	1 ( 3,3)	NE [ NE; NE]	1,97	[0,29; 38,54]	0,5179
Interaktion p-Wert									
0,9218									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	13 ( 5,7)	NE [ NE; NE]	117	4 ( 3,4)	NE [ NE; NE]	1,65	[0,58; 5,86]	0,3605
>ULN	27	1 ( 3,7)	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	14 ( 5,5)	NE [ NE; NE]	131	4 ( 3,1)	NE [ NE; NE]	1,79	[0,64; 6,30]	0,2828
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	10 ( 6,0)	NE [ NE; NE]	80	4 ( 5,0)	NE [ NE; NE]	1,19	[0,40; 4,33]	0,7689
Kein Tumorrest	79	3 ( 3,8)	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3adi 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.87 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Thrombozytopenie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>Zeitpunkt der Debulking-Operation</b>									
Primär	146	5 ( 3,4)	NE [ NE; NE]	78	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	2,63	[0,42; 50,32]	0,3302
Intervall	99	8 ( 8,1)	NE [ NE; NE]	45	3 ( 6,7)	NE [ NE; NE]	1,20	[0,35; 5,49]	0,7820
Interaktion p-Wert									
0,5299									
<b>Myriad tBRCA-Status</b>									
tBRCAm	158	9 ( 5,7)	NE [ NE; NE]	77	4 ( 5,2)	NE [ NE; NE]	1,06	[0,35; 3,93]	0,9170
nicht tBRCAm	97	5 ( 5,2)	NE [ NE; NE]	54	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status</b>									
sBRCAm	22	2 ( 9,1)	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	4 ( 6,1)	NE [ NE; NE]	31	2 ( 6,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	3 ( 7,3)	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3adi 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.88 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Übelkeit Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis n	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]		Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis n	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	52 (56,5)	3,7 [ 0,8; NE]	48	11 (22,9)	NE [ NE; NE]	3,32	[1,80; 6,71]	<0,0001*
NED/CR [IDS]	74	47 (63,5)	1,6 [ 0,3; 9,8]	38	13 (34,2)	NE [ NE; NE]	2,35	[1,31; 4,54]	0,0034*
NED/CR [Chemo]	40	21 (52,5)	0,6 [ 0,3; NE]	20	2 (10,0)	NE [ NE; NE]	7,91	[2,32; 49,50]	0,0003*
PR	49	22 (44,9)	NE [ NE; NE]	25	4 (16,0)	NE [ NE; NE]	3,48	[1,33; 11,90]	0,0090*
Interaktion p-Wert									
0,4128									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	85 (56,7)	3,7 [ 0,8; NE]	65	12 (18,5)	NE [ NE; NE]	4,11	[2,34; 7,93]	<0,0001*
nicht tBRCAm	105	57 (54,3)	3,3 [ 0,3; NE]	66	18 (27,3)	NE [ NE; NE]	2,61	[1,57; 4,56]	0,0001*
Interaktion p-Wert									
0,2618									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	51 (57,3)	2,7 [ 0,5; NE]	47	10 (21,3)	NE [ NE; NE]	3,67	[1,94; 7,67]	<0,0001*
NED/CR [IDS]	74	48 (64,9)	1,4 [ 0,3; 5,0]	32	10 (31,3)	NE [ NE; NE]	2,78	[1,47; 5,83]	0,0011*
NED/CR [Chemo]	39	19 (48,7)	NE [ NE; NE]	17	2 (11,8)	NE [ NE; NE]	6,06	[1,76; 38,02]	0,0023*
PR	50	23 (46,0)	NE [ NE; NE]	34	7 (20,6)	NE [ NE; NE]	2,61	[1,18; 6,57]	0,0172*
Interaktion p-Wert									
0,7058									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	83 (56,5)	3,7 [ 1,1; NE]	67	13 (19,4)	NE [ NE; NE]	3,86	[2,23; 7,27]	<0,0001*
nicht tBRCAm	108	59 (54,6)	3,0 [ 0,3; NE]	64	17 (26,6)	NE [ NE; NE]	2,72	[1,62; 4,82]	<0,0001*
Interaktion p-Wert									
0,3863									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	108 (58,4)	2,3 [ 0,8;10,3]	98	21 (21,4)	NE [ NE; NE]	3,71	[2,38; 6,09]	<0,0001*
>=65 Jahre	70	34 (48,6)	NE [ NE; NE]	33	9 (27,3)	NE [ NE; NE]	2,19	[1,10; 4,87]	0,0249*
Interaktion p-Wert									
0,2474									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CL) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3adj 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.88 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Übelkeit Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis n	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]		Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis n	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]				
FIGO Stadium									
III	182	98 (53,8)	5,7 [ 0,9; NE]	89	25 (28,1)	NE [ NE; NE]	2,45	[1,60; 3,88]	<0,0001*
IV	73	44 (60,3)	2,1 [ 0,4; NE]	42	5 (11,9)	NE [ NE; NE]	7,22	[3,15; 20,88]	<0,0001*
Interaktion p-Wert									
0,0248*									
Region									
Europa	245	139 (56,7)	2,9 [ 0,9;16,0]	125	30 (24,0)	NE [ NE; NE]	3,14	[2,15; 4,76]	<0,0001*
Japan	10	3 (30,0)	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	111 (58,4)	2,2 [ 0,8; 9,8]	100	19 (19,0)	NE [ NE; NE]	4,17	[2,63; 7,01]	<0,0001*
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	30 (49,2)	NE [ NE; NE]	30	11 (36,7)	NE [ NE; NE]	1,66	[0,86; 3,47]	0,1356
Interaktion p-Wert									
0,0379*									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	127 (55,7)	3,4 [ 0,9; NE]	117	28 (23,9)	NE [ NE; NE]	3,06	[2,06; 4,70]	<0,0001*
>ULN	27	15 (55,6)	4,1 [ 0,1; NE]	14	2 (14,3)	NE [ NE; NE]	5,45	[1,54; 34,56]	0,0061*
Interaktion p-Wert									
0,4329									
Histologisches Grading									
High grade	255	142 (55,7)	3,4 [ 1,1; NE]	131	30 (22,9)	NE [ NE; NE]	3,22	[2,20; 4,87]	<0,0001*
Interaktion p-Wert									
NC									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	100 (60,2)	1,9 [ 0,6; 7,8]	80	21 (26,3)	NE [ NE; NE]	3,11	[1,98; 5,11]	<0,0001*
Kein Tumorrest	79	38 (48,1)	NE [ NE; NE]	43	9 (20,9)	NE [ NE; NE]	2,90	[1,47; 6,40]	0,0016*
Interaktion p-Wert									
0,8786									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CL) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3adj 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.88 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Übelkeit  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	76 (52,1)	7,9 [ 0,8; NE]	78	14 (17,9)	NE [ NE; NE]	3,93	[2,30; 7,25]	<0,0001*
Intervall	99	62 (62,6)	2,0 [ 0,4; 6,1]	45	16 (35,6)	NE [ NE; NE]	2,22	[1,31; 3,98]	0,0023*
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	90 (57,0)	3,3 [ 0,8; NE]	77	15 (19,5)	NE [ NE; NE]	3,88	[2,32; 6,99]	<0,0001*
nicht tBRCAm	97	52 (53,6)	3,4 [ 0,4; NE]	54	15 (27,8)	NE [ NE; NE]	2,54	[1,47; 4,68]	0,0006*
Interaktion p-Wert									
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	13 (59,1)	2,2 [ 0,1; NE]	7	2 (28,6)	NE [ NE; NE]	2,53	[0,70; 16,20]	0,1724
gBRCAm	66	41 (62,1)	2,4 [ 0,5; 9,8]	31	6 (19,4)	NE [ NE; NE]	4,39	[2,01; 11,55]	<0,0001*
Nicht BRCAm	41	22 (53,7)	2,7 [ 0,2; NE]	22	6 (27,3)	NE [ NE; NE]	2,62	[1,13; 7,11]	0,0240*
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3adj 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.89 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Erbrechen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	23 (25,0)	NE [ NE; NE]	48	5 (10,4)	NE [ NE; NE]	2,60	[1,07; 7,75]	0,0334*
NED/CR [IDS]	74	16 (21,6)	NE [ NE; NE]	38	6 (15,8)	NE [ NE; NE]	1,40	[0,57; 3,90]	0,4737
NED/CR [Chemo]	40	4 (10,0)	NE [ NE; NE]	20	1 ( 5,0)	NE [ NE; NE]	2,06	[0,30; 40,22]	0,4905
PR	49	9 (18,4)	NE [ NE; NE]	25	2 ( 8,0)	NE [ NE; NE]	2,48	[0,64; 16,29]	0,2037
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	32 (21,3)	NE [ NE; NE]	65	5 ( 7,7)	NE [ NE; NE]	2,95	[1,26; 8,64]	0,0108*
nicht tBRCAm	105	20 (19,0)	NE [ NE; NE]	66	9 (13,6)	NE [ NE; NE]	1,46	[0,69; 3,38]	0,3333
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	21 (23,6)	NE [ NE; NE]	47	5 (10,6)	NE [ NE; NE]	2,40	[0,98; 7,20]	0,0558
NED/CR [IDS]	74	15 (20,3)	NE [ NE; NE]	32	4 (12,5)	NE [ NE; NE]	1,70	[0,62; 5,96]	0,3237
NED/CR [Chemo]	39	5 (12,8)	NE [ NE; NE]	17	2 (11,8)	NE [ NE; NE]	1,12	[0,24; 7,83]	0,8892
PR	50	9 (18,0)	NE [ NE; NE]	34	3 ( 8,8)	NE [ NE; NE]	2,11	[0,63; 9,53]	0,2357
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	31 (21,1)	NE [ NE; NE]	67	5 ( 7,5)	NE [ NE; NE]	3,00	[1,28; 8,81]	0,0097*
nicht tBRCAm	108	21 (19,4)	NE [ NE; NE]	64	9 (14,1)	NE [ NE; NE]	1,45	[0,68; 3,33]	0,3409
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	41 (22,2)	NE [ NE; NE]	98	8 ( 8,2)	NE [ NE; NE]	2,94	[1,46; 6,77]	0,0018*
>=65 Jahre	70	11 (15,7)	NE [ NE; NE]	33	6 (18,2)	NE [ NE; NE]	0,85	[0,32; 2,47]	0,7521
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3adj 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.89 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Erbrechen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	39 (21,4)	NE [ NE; NE]	89	10 (11,2)	NE [ NE; NE]	2,03	[1,06; 4,30]	0,0331*
IV	73	13 (17,8)	NE [ NE; NE]	42	4 ( 9,5)	NE [ NE; NE]	1,94	[0,69; 6,87]	0,2235
Interaktion p-Wert									
0,9433									
<b>Region</b>									
Europa	245	52 (21,2)	NE [ NE; NE]	125	13 (10,4)	NE [ NE; NE]	2,17	[1,22; 4,16]	0,0074*
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	1 (16,7)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	39 (20,5)	NE [ NE; NE]	100	11 (11,0)	NE [ NE; NE]	1,94	[1,03; 3,99]	0,0393*
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	13 (21,3)	NE [ NE; NE]	30	3 (10,0)	NE [ NE; NE]	2,36	[0,76; 10,30]	0,1453
Interaktion p-Wert									
0,7865									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	41 (18,0)	NE [ NE; NE]	117	13 (11,1)	NE [ NE; NE]	1,69	[0,93; 3,27]	0,0874
>ULN	27	11 (40,7)	NE [ NE; NE]	14	1 ( 7,1)	NE [ NE; NE]	6,84	[1,33;125,02]	0,0173*
Interaktion p-Wert									
0,1358									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	52 (20,4)	NE [ NE; NE]	131	14 (10,7)	NE [ NE; NE]	2,01	[1,15; 3,78]	0,0134*
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	38 (22,9)	NE [ NE; NE]	80	9 (11,3)	NE [ NE; NE]	2,18	[1,10; 4,81]	0,0237*
Kein Tumorrest	79	12 (15,2)	NE [ NE; NE]	43	5 (11,6)	NE [ NE; NE]	1,32	[0,49; 4,16]	0,5917
Interaktion p-Wert									
0,4476									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3adk 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.89 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Erbrechen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>Zeitpunkt der Debulking-Operation</b>									
Primär	146	29 (19,9)	NE [ NE; NE]	78	7 ( 9,0)	NE [ NE; NE]	2,37	[1,10; 5,88]	0,0265*
Intervall	99	21 (21,2)	NE [ NE; NE]	45	7 (15,6)	NE [ NE; NE]	1,39	[0,62; 3,54]	0,4352
Interaktion p-Wert									
0,3823									
<b>Myriad tBRCA-Status</b>									
tBRCAm	158	34 (21,5)	NE [ NE; NE]	77	6 ( 7,8)	NE [ NE; NE]	2,94	[1,33; 7,79]	0,0061*
nicht tBRCAm	97	18 (18,6)	NE [ NE; NE]	54	8 (14,8)	NE [ NE; NE]	1,30	[0,59; 3,17]	0,5271
Interaktion p-Wert									
0,1808									
<b>sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status</b>									
sBRCAm	22	4 (18,2)	NE [ NE; NE]	7	1 (14,3)	NE [ NE; NE]	1,28	[0,19; 24,94]	0,8234
gBRCAm	66	14 (21,2)	NE [ NE; NE]	31	3 ( 9,7)	NE [ NE; NE]	2,37	[0,77; 10,28]	0,1392
Nicht BRCAm	41	5 (12,2)	NE [ NE; NE]	22	4 (18,2)	NE [ NE; NE]	0,65	[0,17; 2,64]	0,5313
Interaktion p-Wert									
0,3690									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3adk 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.90 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Fatigue und Asthenie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>1st line treatment outcome (IVRS)</b>									
NED [PDS]	92	47 (51,1)	13,2 [ 2,9; NE]	48	17 (35,4)	NE [ NE; NE]	1,74	[1,02; 3,12]	0,0413*
NED/CR [IDS]	74	45 (60,8)	9,1 [ 2,2; 22,1]	38	15 (39,5)	NE [ NE; NE]	1,73	[0,99; 3,20]	0,0567
NED/CR [Chemo]	40	17 (42,5)	NE [ NE; NE]	20	5 (25,0)	NE [ NE; NE]	1,99	[0,79; 6,05]	0,1527
PR	49	24 (49,0)	NE [ NE; NE]	25	7 (28,0)	NE [ NE; NE]	1,98	[0,90; 4,97]	0,0935
Interaktion p-Wert									
0,9893									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)</b>									
tBRCAm	150	78 (52,0)	13,4 [ 5,4; NE]	65	23 (35,4)	NE [ NE; NE]	1,65	[1,05; 2,68]	0,0280*
nicht tBRCAm	105	55 (52,4)	13,0 [ 3,5; NE]	66	21 (31,8)	NE [ NE; NE]	1,98	[1,22; 3,35]	0,0053*
Interaktion p-Wert									
0,5975									
<b>1st line treatment outcome (eCRF)</b>									
NED [PDS]	89	46 (51,7)	13,0 [ 2,9; NE]	47	18 (38,3)	NE [ NE; NE]	1,61	[0,95; 2,85]	0,0777
NED/CR [IDS]	74	44 (59,5)	6,2 [ 2,1; NE]	32	9 (28,1)	NE [ NE; NE]	2,77	[1,42; 6,07]	0,0020*
NED/CR [Chemo]	39	16 (41,0)	NE [ NE; NE]	17	4 (23,5)	NE [ NE; NE]	1,99	[0,73; 6,94]	0,1902
PR	50	26 (52,0)	15,3 [ 4,2; NE]	34	13 (38,2)	NE [ NE; NE]	1,34	[0,70; 2,68]	0,3861
Interaktion p-Wert									
0,4834									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)</b>									
tBRCAm	147	76 (51,7)	14,9 [ 5,6; NE]	67	23 (34,3)	NE [ NE; NE]	1,70	[1,08; 2,77]	0,0199*
nicht tBRCAm	108	57 (52,8)	12,1 [ 3,5; NE]	64	21 (32,8)	NE [ NE; NE]	1,93	[1,19; 3,25]	0,0072*
Interaktion p-Wert									
0,7172									
<b>Alter [Jahre]</b>									
<65 Jahre	185	100 (54,1)	11,1 [ 4,9; NE]	98	30 (30,6)	NE [ NE; NE]	2,14	[1,44; 3,27]	0,0001*
>=65 Jahre	70	33 (47,1)	NE [ NE; NE]	33	14 (42,4)	NE [ NE; NE]	1,14	[0,62; 2,21]	0,6723
Interaktion p-Wert									
0,1063									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3adl 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.90 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Fatigue und Asthenie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	93 (51,1)	15,8 [ 6,0; NE]	89	31 (34,8)	NE [ NE; NE]	1,66	[1,12; 2,53]	0,0113*
IV	73	40 (54,8)	11,3 [ 2,1; NE]	42	13 (31,0)	NE [ NE; NE]	2,20	[1,21; 4,27]	0,0090*
Interaktion p-Wert									
0,4551									
<b>Region</b>									
Europa	245	133 (54,3)	11,3 [ 5,1; NE]	125	44 (35,2)	NE [ NE; NE]	1,80	[1,29; 2,56]	0,0004*
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	101 (53,2)	11,0 [ 4,1; NE]	100	32 (32,0)	NE [ NE; NE]	1,97	[1,34; 2,98]	0,0004*
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	28 (45,9)	NE [ NE; NE]	30	11 (36,7)	NE [ NE; NE]	1,34	[0,68; 2,80]	0,4060
Interaktion p-Wert									
0,3513									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	117 (51,3)	15,3 [ 7,1; NE]	117	39 (33,3)	NE [ NE; NE]	1,77	[1,24; 2,57]	0,0013*
>ULN	27	16 (59,3)	2,1 [ 0,5; NE]	14	5 (35,7)	NE [ NE; NE]	2,18	[0,85; 6,67]	0,1067
Interaktion p-Wert									
0,6950									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	133 (52,2)	13,4 [ 6,0; NE]	131	44 (33,6)	NE [ NE; NE]	1,80	[1,29; 2,56]	0,0004*
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	91 (54,8)	9,1 [ 3,5; NE]	80	27 (33,8)	NE [ NE; NE]	2,01	[1,33; 3,15]	0,0007*
Kein Tumorrest	79	38 (48,1)	NE [ NE; NE]	43	13 (30,2)	NE [ NE; NE]	1,66	[0,91; 3,24]	0,1002
Interaktion p-Wert									
0,6246									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3adl 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.90 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Fatigue und Asthenie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	72 (49,3)	NE [ NE; NE]	78	23 (29,5)	NE [ NE; NE]	1,98	[1,26; 3,24]	0,0026*
Intervall	99	57 (57,6)	9,8 [ 2,4; NE]	45	17 (37,8)	NE [ NE; NE]	1,73	[1,03; 3,07]	0,0377*
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	83 (52,5)	13,4 [ 5,4; NE]	77	26 (33,8)	NE [ NE; NE]	1,75	[1,14; 2,77]	0,0091*
nicht tBRCAm	97	50 (51,5)	13,0 [ 3,5; NE]	54	18 (33,3)	NE [ NE; NE]	1,87	[1,12; 3,30]	0,0170*
Interaktion p-Wert									
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	9 (40,9)	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	42 (63,6)	5,5 [ 1,4;12,5]	31	13 (41,9)	NE [ NE; NE]	1,90	[1,05; 3,68]	0,0339*
Nicht BRCAm	41	23 (56,1)	6,0 [ 1,4; NE]	22	12 (54,5)	9,4 [ 2,8; NE]	1,16	[0,59; 2,41]	0,6731
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3adl 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.91 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Hypertonie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	41 (44,6)	NE [ NE; NE]	48	22 (45,8)	NE [ NE; NE]	1,10	[0,66; 1,87]	0,7288
NED/CR [IDS]	74	25 (33,8)	NE [ NE; NE]	38	16 (42,1)	NE [ NE; NE]	0,75	[0,40; 1,42]	0,3656
NED/CR [Chemo]	40	15 (37,5)	NE [ NE; NE]	20	11 (55,0)	6,9 [ 1,4; NE]	0,60	[0,28; 1,35]	0,2094
PR	49	17 (34,7)	NE [ NE; NE]	25	10 (40,0)	NE [ NE; NE]	0,80	[0,37; 1,82]	0,5846
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	54 (36,0)	NE [ NE; NE]	65	26 (40,0)	NE [ NE; NE]	0,95	[0,60; 1,54]	0,8230
nicht tBRCAm	105	44 (41,9)	NE [ NE; NE]	66	33 (50,0)	10,4 [ 4,1; NE]	0,78	[0,50; 1,23]	0,2853
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	40 (44,9)	NE [ NE; NE]	47	21 (44,7)	NE [ NE; NE]	1,14	[0,68; 1,97]	0,6283
NED/CR [IDS]	74	23 (31,1)	NE [ NE; NE]	32	12 (37,5)	NE [ NE; NE]	0,79	[0,40; 1,63]	0,5055
NED/CR [Chemo]	39	17 (43,6)	NE [ NE; NE]	17	8 (47,1)	NE [ NE; NE]	0,94	[0,42; 2,30]	0,8836
PR	50	17 (34,0)	NE [ NE; NE]	34	17 (50,0)	9,2 [ 3,4; NE]	0,57	[0,29; 1,12]	0,0996
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	53 (36,1)	NE [ NE; NE]	67	26 (38,8)	NE [ NE; NE]	0,99	[0,62; 1,60]	0,9602
nicht tBRCAm	108	45 (41,7)	NE [ NE; NE]	64	33 (51,6)	7,6 [ 3,6; NE]	0,74	[0,47; 1,16]	0,1881
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	69 (37,3)	NE [ NE; NE]	98	44 (44,9)	NE [ NE; NE]	0,82	[0,56; 1,20]	0,3030
>=65 Jahre	70	29 (41,4)	NE [ NE; NE]	33	15 (45,5)	NE [ NE; NE]	0,91	[0,49; 1,73]	0,7565
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3adm 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.91 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Hypertonie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	68 (37,4)	NE [ NE; NE]	89	41 (46,1)	NE [ NE; NE]	0,80	[0,55; 1,19]	0,2750
IV	73	30 (41,1)	NE [ NE; NE]	42	18 (42,9)	NE [ NE; NE]	0,94	[0,53; 1,72]	0,8461
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	95 (38,8)	NE [ NE; NE]	125	53 (42,4)	NE [ NE; NE]	0,92	[0,66; 1,30]	0,6285
Japan	10	3 (30,0)	NE [ NE; NE]	6	6 (100)	3,5 [ 0,3;24,3]	0,19	[0,04; 0,73]	0,0155*
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	73 (38,4)	NE [ NE; NE]	100	45 (45,0)	NE [ NE; NE]	0,82	[0,57; 1,19]	0,2896
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	24 (39,3)	NE [ NE; NE]	30	14 (46,7)	NE [ NE; NE]	0,92	[0,48; 1,83]	0,8141
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	89 (39,0)	NE [ NE; NE]	117	53 (45,3)	NE [ NE; NE]	0,85	[0,61; 1,20]	0,3552
>ULN	27	9 (33,3)	NE [ NE; NE]	14	6 (42,9)	NE [ NE; NE]	0,78	[0,28; 2,33]	0,6398
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	98 (38,4)	NE [ NE; NE]	131	59 (45,0)	NE [ NE; NE]	0,84	[0,61; 1,17]	0,3068
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	64 (38,6)	NE [ NE; NE]	80	34 (42,5)	NE [ NE; NE]	0,95	[0,63; 1,45]	0,8031
Kein Tumorrest	79	30 (38,0)	NE [ NE; NE]	43	21 (48,8)	NE [ NE; NE]	0,71	[0,41; 1,25]	0,2260
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3adm 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.91 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Hypertonie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	60 (41,1)	NE [ NE; NE]	78	37 (47,4)	NE [ NE; NE]	0,89	[0,60; 1,36]	0,5877
Intervall	99	34 (34,3)	NE [ NE; NE]	45	18 (40,0)	NE [ NE; NE]	0,82	[0,47; 1,48]	0,5008
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	59 (37,3)	NE [ NE; NE]	77	31 (40,3)	NE [ NE; NE]	0,98	[0,64; 1,53]	0,9202
nicht tBRCAm	97	39 (40,2)	NE [ NE; NE]	54	28 (51,9)	9,0 [ 3,6; NE]	0,69	[0,43; 1,14]	0,1459
Interaktion p-Wert									
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	7 (31,8)	NE [ NE; NE]	7	1 (14,3)	NE [ NE; NE]	2,47	[0,44; 46,15]	0,3456
gBRCAm	66	21 (31,8)	NE [ NE; NE]	31	13 (41,9)	NE [ NE; NE]	0,77	[0,39; 1,59]	0,4741
Nicht BRCAm	41	14 (34,1)	NE [ NE; NE]	22	12 (54,5)	9,0 [ 1,4; NE]	0,49	[0,23; 1,08]	0,0771
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3adm 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.92 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Proteinurie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>1st line treatment outcome (IVRS)</b>									
NED [PDS]	92	5 ( 5,4)	NE [ NE; NE]	48	9 (18,8)	NE [ NE; NE]	0,26	[0,08; 0,75]	0,0129*
NED/CR [IDS]	74	6 ( 8,1)	NE [ NE; NE]	38	3 ( 7,9)	NE [ NE; NE]	1,01	[0,27; 4,79]	0,9872
NED/CR [Chemo]	40	3 ( 7,5)	NE [ NE; NE]	20	3 (15,0)	NE [ NE; NE]	0,44	[0,08; 2,36]	0,3161
PR	49	4 ( 8,2)	NE [ NE; NE]	25	4 (16,0)	NE [ NE; NE]	0,48	[0,11; 2,03]	0,3047
Interaktion p-Wert									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)</b>									
tBRCAm	150	13 ( 8,7)	NE [ NE; NE]	65	9 (13,8)	NE [ NE; NE]	0,58	[0,25; 1,42]	0,2255
nicht tBRCAm	105	5 ( 4,8)	NE [ NE; NE]	66	10 (15,2)	NE [ NE; NE]	0,29	[0,09; 0,81]	0,0182*
Interaktion p-Wert									
<b>1st line treatment outcome (eCRF)</b>									
NED [PDS]	89	4 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	47	8 (17,0)	NE [ NE; NE]	0,24	[0,06; 0,76]	0,0150*
NED/CR [IDS]	74	8 (10,8)	NE [ NE; NE]	32	2 ( 6,3)	NE [ NE; NE]	1,73	[0,43; 11,47]	0,4650
NED/CR [Chemo]	39	1 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	17	2 (11,8)	NE [ NE; NE]	0,19	[0,01; 2,02]	0,1635
PR	50	4 ( 8,0)	NE [ NE; NE]	34	6 (17,6)	NE [ NE; NE]	0,41	[0,11; 1,45]	0,1655
Interaktion p-Wert									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)</b>									
tBRCAm	147	12 ( 8,2)	NE [ NE; NE]	67	9 (13,4)	NE [ NE; NE]	0,57	[0,24; 1,39]	0,2064
nicht tBRCAm	108	6 ( 5,6)	NE [ NE; NE]	64	10 (15,6)	NE [ NE; NE]	0,33	[0,11; 0,88]	0,0269*
Interaktion p-Wert									
<b>Alter [Jahre]</b>									
<65 Jahre	185	13 ( 7,0)	NE [ NE; NE]	98	17 (17,3)	NE [ NE; NE]	0,37	[0,18; 0,75]	0,0065*
>=65 Jahre	70	5 ( 7,1)	NE [ NE; NE]	33	2 ( 6,1)	NE [ NE; NE]	1,15	[0,25; 8,06]	0,8624
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3adn 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.92 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Proteinurie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	13 ( 7,1)	NE [ NE; NE]	89	12 (13,5)	NE [ NE; NE]	0,49	[0,22; 1,09]	0,0801
IV	73	5 ( 6,8)	NE [ NE; NE]	42	7 (16,7)	NE [ NE; NE]	0,38	[0,11; 1,19]	0,0961
Interaktion p-Wert									
<b>Region</b>									
Europa	245	18 ( 7,3)	NE [ NE; NE]	125	16 (12,8)	NE [ NE; NE]	0,54	[0,27; 1,06]	0,0736
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	3 (50,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	14 ( 7,4)	NE [ NE; NE]	100	13 (13,0)	NE [ NE; NE]	0,53	[0,25; 1,15]	0,1061
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	4 ( 6,6)	NE [ NE; NE]	30	6 (20,0)	NE [ NE; NE]	0,29	[0,07; 1,01]	0,0520
Interaktion p-Wert									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	16 ( 7,0)	NE [ NE; NE]	117	17 (14,5)	NE [ NE; NE]	0,45	[0,22; 0,89]	0,0225*
>ULN	27	2 ( 7,4)	NE [ NE; NE]	14	2 (14,3)	NE [ NE; NE]	0,47	[0,06; 3,92]	0,4562
Interaktion p-Wert									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	18 ( 7,1)	NE [ NE; NE]	131	19 (14,5)	NE [ NE; NE]	0,45	[0,23; 0,86]	0,0164*
Interaktion p-Wert									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	13 ( 7,8)	NE [ NE; NE]	80	11 (13,8)	NE [ NE; NE]	0,54	[0,24; 1,22]	0,1359
Kein Tumorrest	79	4 ( 5,1)	NE [ NE; NE]	43	7 (16,3)	NE [ NE; NE]	0,27	[0,07; 0,90]	0,0338*
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3adn 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.92 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Proteinurie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	7 ( 4,8)	NE [ NE; NE]	78	14 (17,9)	NE [ NE; NE]	0,24	[0,09; 0,57]	0,0012*
Intervall	99	10 (10,1)	NE [ NE; NE]	45	4 ( 8,9)	NE [ NE; NE]	1,12	[0,37; 4,07]	0,8501
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	14 ( 8,9)	NE [ NE; NE]	77	10 (13,0)	NE [ NE; NE]	0,63	[0,28; 1,47]	0,2797
nicht tBRCAm	97	4 ( 4,1)	NE [ NE; NE]	54	9 (16,7)	NE [ NE; NE]	0,23	[0,06; 0,70]	0,0094*
Interaktion p-Wert									
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	2 ( 9,1)	NE [ NE; NE]	7	1 (14,3)	NE [ NE; NE]	0,56	[0,05; 12,10]	0,6509
gBRCAm	66	6 ( 9,1)	NE [ NE; NE]	31	5 (16,1)	NE [ NE; NE]	0,54	[0,16; 1,86]	0,3104
Nicht BRCAm	41	2 ( 4,9)	NE [ NE; NE]	22	2 ( 9,1)	NE [ NE; NE]	0,53	[0,06; 4,41]	0,5281
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3adn 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.93 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Komplikationen der Wundheilung  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	48	3 ( 6,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	38	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	0	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	1 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	2 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	65	2 ( 3,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	0	NE [ NE; NE]	66	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	47	3 ( 6,4)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	0	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	1 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	2 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	67	2 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	0	NE [ NE; NE]	64	1 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	2 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	98	2 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>=65 Jahre	70	0	NE [ NE; NE]	33	1 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3ado 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.93 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Komplikationen der Wundheilung Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	1 ( 0,5)	NE [ NE; NE]	89	3 ( 3,4)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
IV	73	1 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	2 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	125	3 ( 2,4)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	1 ( 0,5)	NE [ NE; NE]	100	2 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	1 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	30	1 ( 3,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	1 ( 0,4)	NE [ NE; NE]	117	3 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>ULN	27	1 ( 3,7)	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	2 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	131	3 ( 2,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	1 ( 0,6)	NE [ NE; NE]	80	3 ( 3,8)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Kein Tumorrest	79	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3ado 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.93 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Komplikationen der Wundheilung Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	78	3 ( 3,8)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	45	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	1 ( 0,6)	NE [ NE; NE]	77	2 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	54	1 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	0	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	0	NE [ NE; NE]	31	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	0	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3ado 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG Seite 1 von 3  
 Table 3.4.94 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Blutungen  
 Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>1st line treatment outcome (IVRS)</b>									
NED [PDS]	92	10 (10,9)	NE [ NE; NE]	48	6 (12,5)	NE [ NE; NE]	0,84	[0,31; 2,46]	0,7303
NED/CR [IDS]	74	9 (12,2)	NE [ NE; NE]	38	3 ( 7,9)	NE [ NE; NE]	1,54	[0,46; 6,93]	0,5047
NED/CR [Chemo]	40	4 (10,0)	NE [ NE; NE]	20	1 ( 5,0)	NE [ NE; NE]	1,94	[0,29; 38,02]	0,5268
PR	49	5 (10,2)	NE [ NE; NE]	25	1 ( 4,0)	NE [ NE; NE]	2,65	[0,43; 50,88]	0,3243
Interaktion p-Wert									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)</b>									
tBRCAm	150	17 (11,3)	NE [ NE; NE]	65	9 (13,8)	NE [ NE; NE]	0,79	[0,36; 1,86]	0,5771
nicht tBRCAm	105	11 (10,5)	NE [ NE; NE]	66	2 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	3,47	[0,93; 22,39]	0,0656
Interaktion p-Wert									
<b>1st line treatment outcome (eCRF)</b>									
NED [PDS]	89	9 (10,1)	NE [ NE; NE]	47	6 (12,8)	NE [ NE; NE]	0,76	[0,27; 2,27]	0,6075
NED/CR [IDS]	74	9 (12,2)	NE [ NE; NE]	32	2 ( 6,3)	NE [ NE; NE]	1,97	[0,51; 12,93]	0,3526
NED/CR [Chemo]	39	4 (10,3)	NE [ NE; NE]	17	1 ( 5,9)	NE [ NE; NE]	1,71	[0,25; 33,50]	0,6121
PR	50	5 (10,0)	NE [ NE; NE]	34	2 ( 5,9)	NE [ NE; NE]	1,71	[0,37; 11,95]	0,5062
Interaktion p-Wert									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)</b>									
tBRCAm	147	16 (10,9)	NE [ NE; NE]	67	9 (13,4)	NE [ NE; NE]	0,78	[0,35; 1,85]	0,5613
nicht tBRCAm	108	12 (11,1)	NE [ NE; NE]	64	2 ( 3,1)	NE [ NE; NE]	3,59	[0,98; 23,04]	0,0545
Interaktion p-Wert									
<b>Alter [Jahre]</b>									
<65 Jahre	185	20 (10,8)	NE [ NE; NE]	98	8 ( 8,2)	NE [ NE; NE]	1,30	[0,60; 3,15]	0,5179
>=65 Jahre	70	8 (11,4)	NE [ NE; NE]	33	3 ( 9,1)	NE [ NE; NE]	1,25	[0,36; 5,72]	0,7339
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CL) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3adp 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG Seite 2 von 3  
 Table 3.4.94 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Blutungen  
 Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	22 (12,1)	NE [ NE; NE]	89	10 (11,2)	NE [ NE; NE]	1,05	[0,51; 2,31]	0,9019
IV	73	6 ( 8,2)	NE [ NE; NE]	42	1 ( 2,4)	NE [ NE; NE]	3,51	[0,60; 66,32]	0,1821
Interaktion p-Wert									
<b>Region</b>									
Europa	245	28 (11,4)	NE [ NE; NE]	125	11 ( 8,8)	NE [ NE; NE]	1,28	[0,66; 2,69]	0,4775
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	24 (12,6)	NE [ NE; NE]	100	9 ( 9,0)	NE [ NE; NE]	1,39	[0,67; 3,15]	0,3915
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	4 ( 6,6)	NE [ NE; NE]	30	1 ( 3,3)	NE [ NE; NE]	1,96	[0,29; 38,24]	0,5230
Interaktion p-Wert									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	23 (10,1)	NE [ NE; NE]	117	11 ( 9,4)	NE [ NE; NE]	1,05	[0,52; 2,23]	0,8985
>ULN	27	5 (18,5)	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	28 (11,0)	NE [ NE; NE]	131	11 ( 8,4)	NE [ NE; NE]	1,29	[0,66; 2,71]	0,4630
Interaktion p-Wert									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	19 (11,4)	NE [ NE; NE]	80	8 (10,0)	NE [ NE; NE]	1,13	[0,51; 2,73]	0,7776
Kein Tumorrest	79	8 (10,1)	NE [ NE; NE]	43	3 ( 7,0)	NE [ NE; NE]	1,43	[0,41; 6,55]	0,5849
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CL) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3adp 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.94 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Blutungen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	15 (10,3)	NE [ NE; NE]	78	7 ( 9,0)	NE [ NE; NE]	1,13	[0,48; 2,95]	0,7911
Intervall	99	12 (12,1)	NE [ NE; NE]	45	4 ( 8,9)	NE [ NE; NE]	1,34	[0,47; 4,80]	0,6013
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	18 (11,4)	NE [ NE; NE]	77	10 (13,0)	NE [ NE; NE]	0,85	[0,40; 1,91]	0,6774
nicht tBRCAm	97	10 (10,3)	NE [ NE; NE]	54	1 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	5,66	[1,08;103,92]	0,0379*
Interaktion p-Wert									
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	1 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	9 (13,6)	NE [ NE; NE]	31	6 (19,4)	NE [ NE; NE]	0,67	[0,24; 1,99]	0,4515
Nicht BRCAm	41	5 (12,2)	NE [ NE; NE]	22	1 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	2,67	[0,43; 51,16]	0,3213
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3adp 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.95 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Arterielle Thromboembolie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	0	NE [ NE; NE]	48	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	2 ( 2,7)	NE [ NE; NE]	38	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	0	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	0	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	2 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	65	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	0	NE [ NE; NE]	66	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	0	NE [ NE; NE]	47	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	2 ( 2,7)	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	0	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	0	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	2 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	67	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	0	NE [ NE; NE]	64	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	0	NE [ NE; NE]	98	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>=65 Jahre	70	2 ( 2,9)	NE [ NE; NE]	33	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3adq 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.95 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Arterielle Thromboembolie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	2 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	89	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
IV	73	0	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	2 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	125	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	1 ( 0,5)	NE [ NE; NE]	100	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	1 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	30	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	2 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	117	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>ULN	27	0	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	2 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	131	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	2 ( 1,2)	NE [ NE; NE]	80	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Kein Tumorrest	79	0	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3adq 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.95 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Arterielle Thromboembolie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	0	NE [ NE; NE]	78	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	2 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	45	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	2 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	77	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	0	NE [ NE; NE]	54	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	0	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	31	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	0	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3adq 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.96 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Venöse Thromboembolie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>1st line treatment outcome (IVRS)</b>									
NED [PDS]	92	2 ( 2,2)	NE [ NE; NE]	48	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	2 ( 2,7)	NE [ NE; NE]	38	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	0	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	1 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)</b>									
tBRCAm	150	2 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	65	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	3 ( 2,9)	NE [ NE; NE]	66	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>1st line treatment outcome (eCRF)</b>									
NED [PDS]	89	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	47	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	4 ( 5,4)	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	0	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	0	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)</b>									
tBRCAm	147	2 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	67	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	3 ( 2,8)	NE [ NE; NE]	64	1 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Alter [Jahre]</b>									
<65 Jahre	185	3 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	98	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>=65 Jahre	70	2 ( 2,9)	NE [ NE; NE]	33	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3adr 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.96 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Venöse Thromboembolie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	3 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	89	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
IV	73	2 ( 2,7)	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Region</b>									
Europa	245	5 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	125	1 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	4 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	100	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	1 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	30	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	5 ( 2,2)	NE [ NE; NE]	117	1 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>ULN	27	0	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	5 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	131	1 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	5 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	80	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Kein Tumorrest	79	0	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3adr 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.96 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Venöse Thromboembolie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	78	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	4 ( 4,0)	NE [ NE; NE]	45	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	3 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	77	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	2 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	54	1 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	1 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	31	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	2 ( 4,9)	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3adr 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.97 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	0	NE [ NE; NE]	48	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	38	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	0	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	0	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	0	NE [ NE; NE]	65	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	0	NE [ NE; NE]	66	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	0	NE [ NE; NE]	47	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	0	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	0	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	0	NE [ NE; NE]	67	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	0	NE [ NE; NE]	64	1 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	0	NE [ NE; NE]	98	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>=65 Jahre	70	0	NE [ NE; NE]	33	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3ads 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.97 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	0	NE [ NE; NE]	89	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
IV	73	0	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	0	NE [ NE; NE]	125	1 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	0	NE [ NE; NE]	100	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	0	NE [ NE; NE]	30	1 ( 3,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	0	NE [ NE; NE]	117	1 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>ULN	27	0	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	0	NE [ NE; NE]	131	1 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	0	NE [ NE; NE]	80	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Kein Tumorrest	79	0	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3ads 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.97 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Interaktion p-Wert									
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	0	NE [ NE; NE]	78	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	0	NE [ NE; NE]	45	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	0	NE [ NE; NE]	77	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	0	NE [ NE; NE]	54	1 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	0	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	0	NE [ NE; NE]	31	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	0	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3ads 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.98 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Nicht-GI-Fistelrn Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	0	NE [ NE; NE]	48	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	38	1 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	0	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	0	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	0	NE [ NE; NE]	65	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	0	NE [ NE; NE]	66	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	0	NE [ NE; NE]	47	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	0	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	0	NE [ NE; NE]	34	1 ( 2,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	0	NE [ NE; NE]	67	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	0	NE [ NE; NE]	64	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	0	NE [ NE; NE]	98	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>=65 Jahre	70	0	NE [ NE; NE]	33	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3adt 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.98 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Nicht-GI-Fistelrn Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	0	NE [ NE; NE]	89	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
IV	73	0	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	0	NE [ NE; NE]	125	1 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	0	NE [ NE; NE]	100	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	0	NE [ NE; NE]	30	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	0	NE [ NE; NE]	117	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>ULN	27	0	NE [ NE; NE]	14	1 ( 7,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	0	NE [ NE; NE]	131	1 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	0	NE [ NE; NE]	80	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Kein Tumorrest	79	0	NE [ NE; NE]	43	1 ( 2,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3adt 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.98 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Nicht-GI-Fisteln Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	0	NE [ NE; NE]	78	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	0	NE [ NE; NE]	45	1 ( 2,2)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	0	NE [ NE; NE]	77	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	0	NE [ NE; NE]	54	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	0	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	0	NE [ NE; NE]	31	1 ( 3,2)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	0	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3adt 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.99 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Sekundäre Neubildungen Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	0	NE [ NE; NE]	48	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	38	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	0	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	0	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	0	NE [ NE; NE]	65	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	0	NE [ NE; NE]	66	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	0	NE [ NE; NE]	47	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	0	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	0	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	0	NE [ NE; NE]	67	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	0	NE [ NE; NE]	64	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	0	NE [ NE; NE]	98	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>=65 Jahre	70	0	NE [ NE; NE]	33	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3adu 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.99 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Sekundäre Neubildungen Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	0	NE [ NE; NE]	89	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
IV	73	0	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Region</b>									
Europa	245	0	NE [ NE; NE]	125	1 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	0	NE [ NE; NE]	100	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	0	NE [ NE; NE]	30	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	0	NE [ NE; NE]	117	1 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>ULN	27	0	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	0	NE [ NE; NE]	131	1 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	0	NE [ NE; NE]	80	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Kein Tumorrest	79	0	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3adu 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.99 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Sekundäre Neubildungen Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>Zeitpunkt der Debulking-Operation</b>									
Primär	146	0	NE [ NE; NE]	78	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	0	NE [ NE; NE]	45	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Myriad tBRCA-Status</b>									
tBRCAm	158	0	NE [ NE; NE]	77	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	0	NE [ NE; NE]	54	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status</b>									
sBRCAm	22	0	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	0	NE [ NE; NE]	31	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	0	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3adu 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.100 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Pneumonitis Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>1st line treatment outcome (IVRS)</b>									
NED [PDS]	92	0	NE [ NE; NE]	48	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	2 ( 2,7)	NE [ NE; NE]	38	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	0	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	1 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)</b>									
tBRCAm	150	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	65	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	2 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	66	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>1st line treatment outcome (eCRF)</b>									
NED [PDS]	89	0	NE [ NE; NE]	47	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	3 ( 4,1)	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	0	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	0	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)</b>									
tBRCAm	147	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	67	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	2 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	64	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Alter [Jahre]</b>									
<65 Jahre	185	1 ( 0,5)	NE [ NE; NE]	98	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>=65 Jahre	70	2 ( 2,9)	NE [ NE; NE]	33	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3adv 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.100 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Pneumonitis Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	2 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	89	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
IV	73	1 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Region</b>									
Europa	245	3 ( 1,2)	NE [ NE; NE]	125	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	3 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	100	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	0	NE [ NE; NE]	30	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	2 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	117	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>ULN	27	1 ( 3,7)	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	3 ( 1,2)	NE [ NE; NE]	131	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	3 ( 1,8)	NE [ NE; NE]	80	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Kein Tumorrest	79	0	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3adv 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.100 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Nicht schwere UESI G1-2: Pneumonitis  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	0	NE [ NE; NE]	78	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	3 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	45	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	2 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	77	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	54	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	1 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	0	NE [ NE; NE]	31	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	1 ( 2,4)	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.

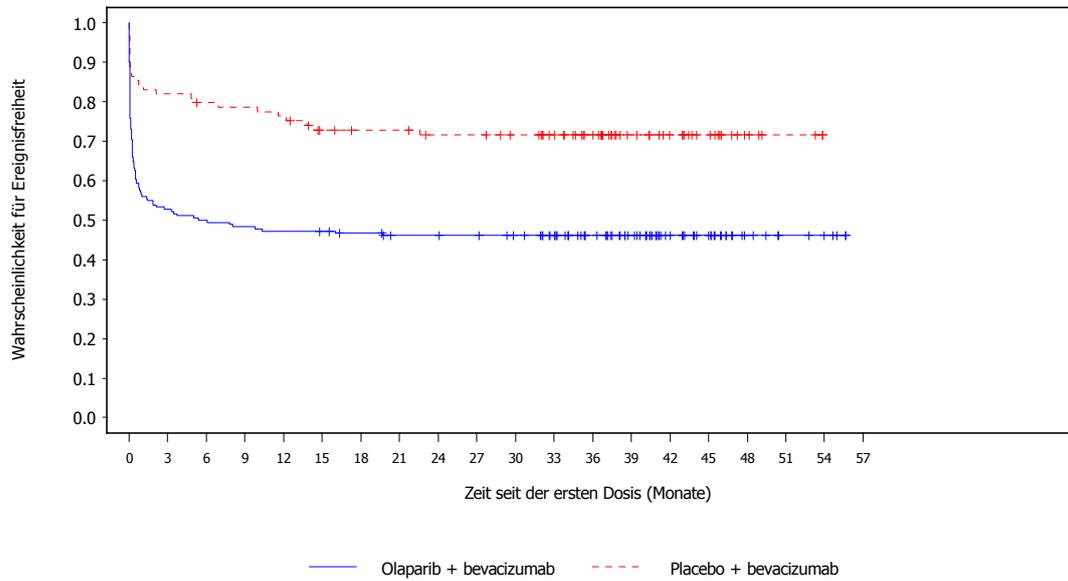
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3adv 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.5.37 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Nicht schwere UESI G1-2: Übelkeit for FIGO Stadium=III Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

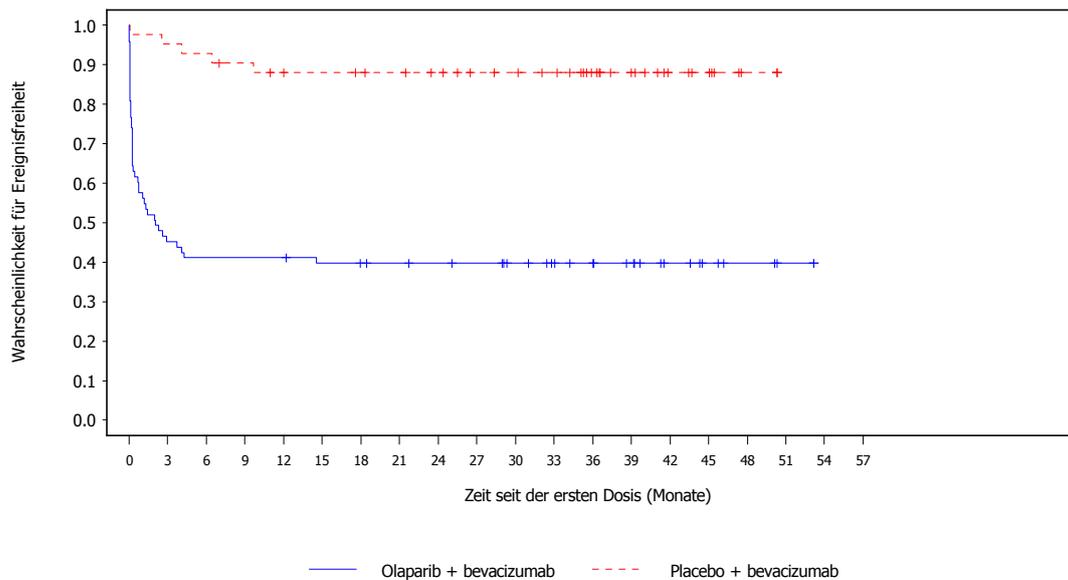
182	96	91	88	86	85	82	78	78	77	74	68	55	44	29	22	9	5	3	0	Olaparib + bevacizumab
89	73	70	69	67	60	58	58	55	55	52	47	39	25	19	13	5	2	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3bbk 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.5.38 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Nicht schwere UESI G1-2: Übelkeit for FIGO Stadium=IV Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

73	33	30	30	30	28	27	26	25	24	21	18	16	13	8	5	3	1	0	0	Olaparib + bevacizumab
42	40	39	37	34	34	33	32	30	27	26	24	18	13	8	6	1	0	0	0	Placebo + bevacizumab

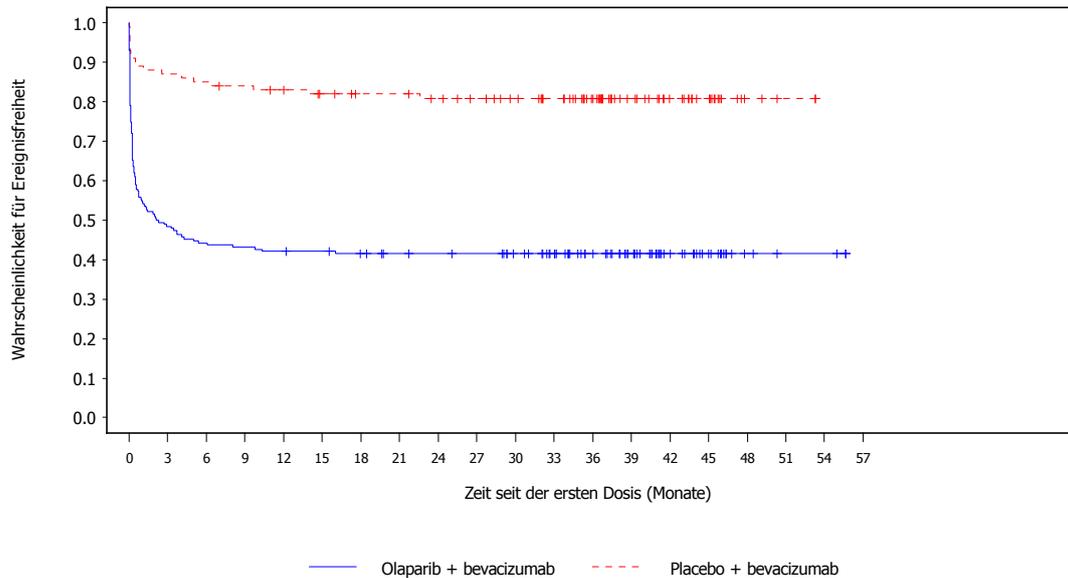
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3bb1 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.5.39 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Nicht schwere UESI G1-2: Übelkeit for ECOG-PS-Status=(0) Normale Aktivität Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

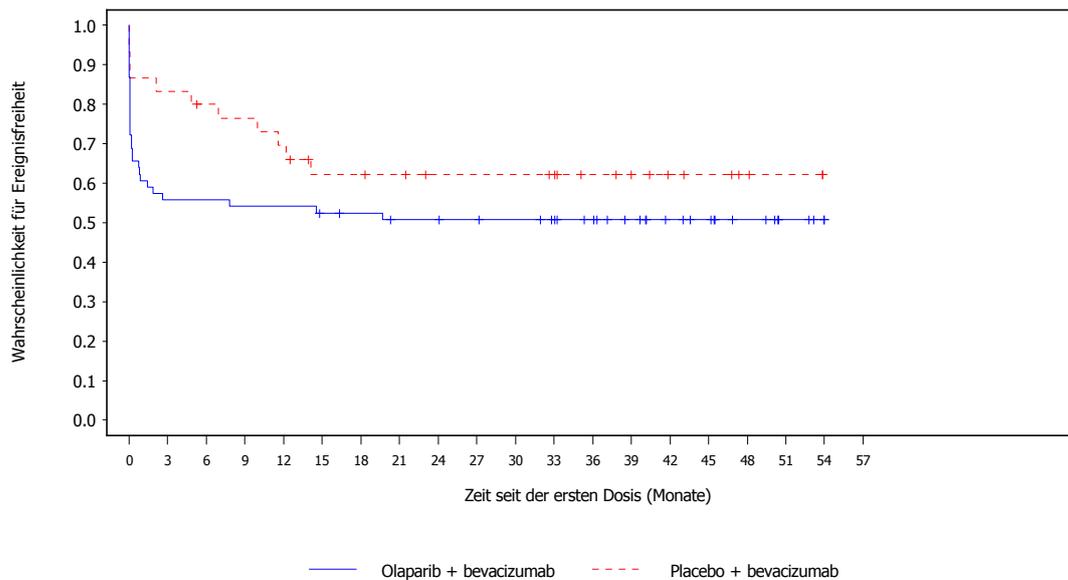
190	92	84	82	80	79	76	73	72	71	66	59	47	37	22	14	4	2	2	0	Olaparib + bevacizumab
100	87	85	83	80	77	74	74	71	68	64	58	47	30	21	14	3	1	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gtttesubae\_v3bbm 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.5.40 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Nicht schwere UESI G1-2: Übelkeit for ECOG-PS-Status=(1) Eingeschränkte Aktivität Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

61	34	34	33	33	31	30	28	28	27	26	24	21	17	13	11	7	3	0	0	Olaparib + bevacizumab
30	25	23	22	20	16	16	15	13	13	13	12	9	7	5	4	2	1	0	0	Placebo + bevacizumab

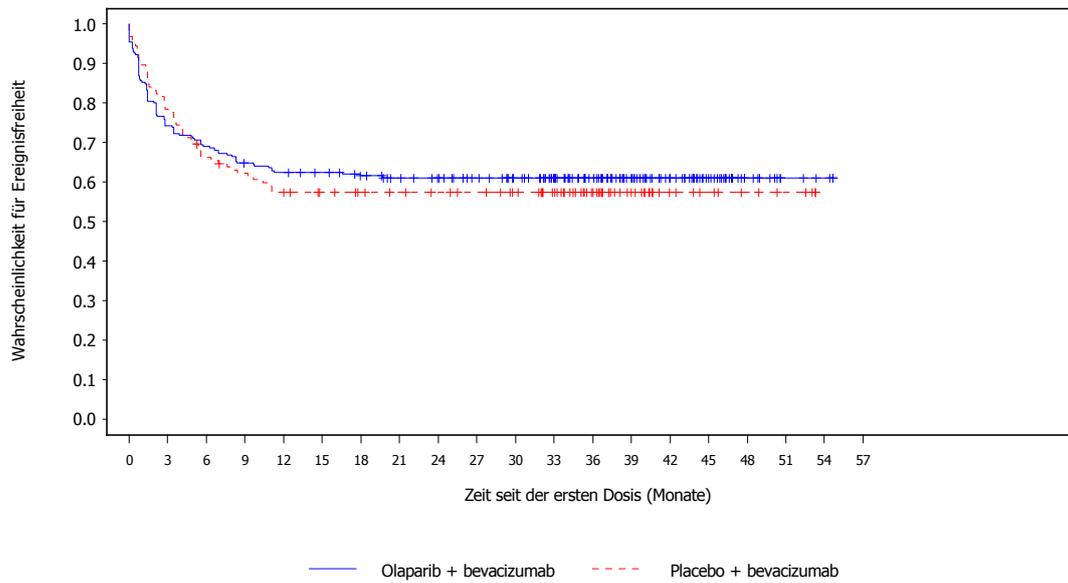
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gtttesubae\_v3bbm 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.5.41 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Nicht schwere UESI G1-2: Hypertonie for Region=Europa Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

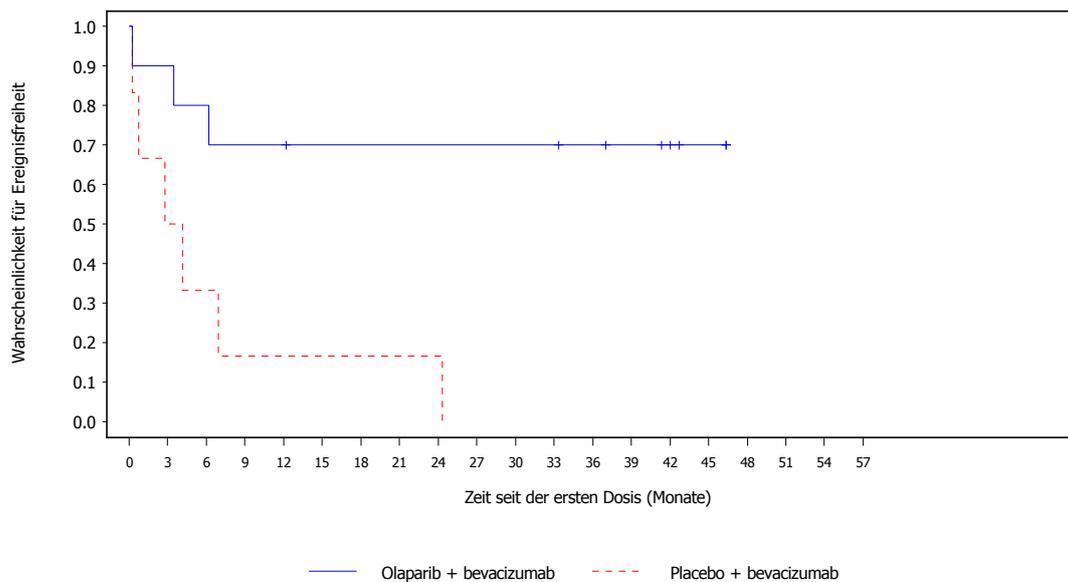
245	182	169	158	152	149	143	137	133	125	117	105	86	66	50	33	12	4	2	0	Olaparib + bevacizumab
125	98	82	76	69	66	63	61	59	57	53	46	33	21	11	8	5	3	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3bbp 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.5.42 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Nicht schwere UESI G1-2: Hypertonie for Region=Japan Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

10	9	8	7	7	6	6	6	6	6	6	6	5	4	3	1	0	0	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
6	3	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

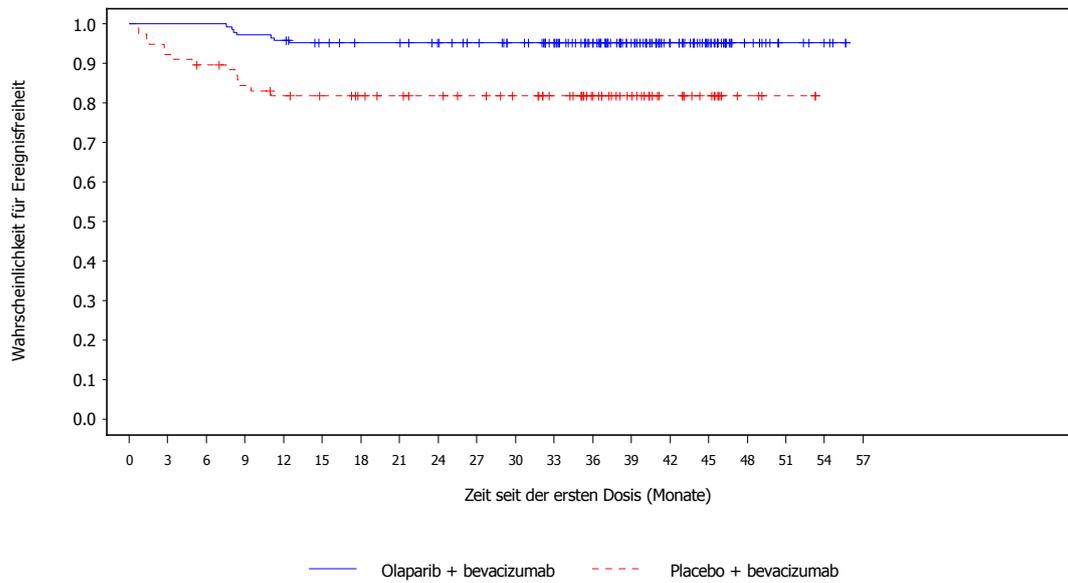
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3bbp 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.5.43 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Nicht schwere UESI G1-2: Proteinurie for Zeitpunkt der Debulking-Operation=Primär Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

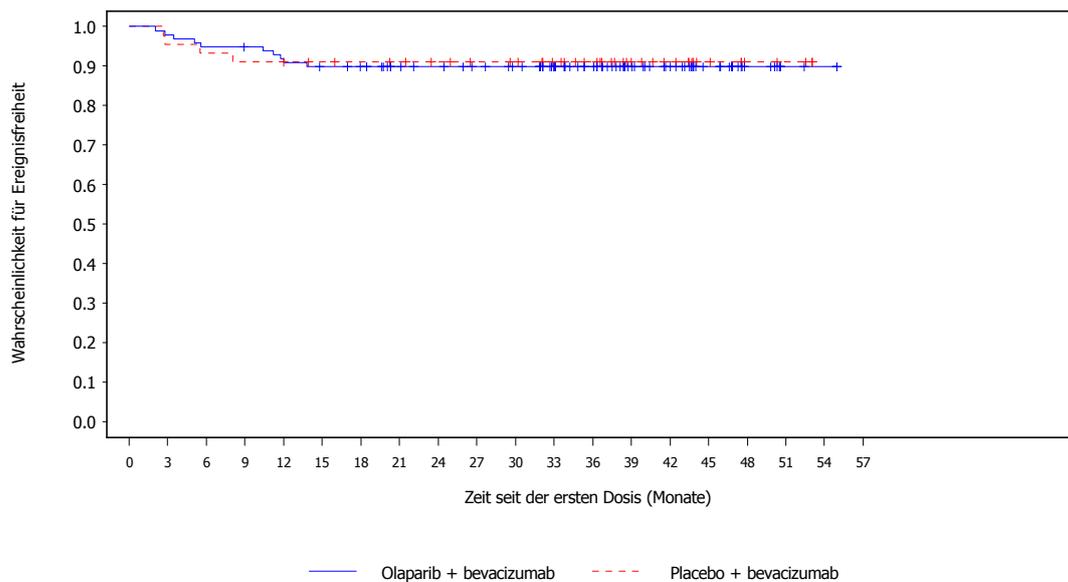
146	146	146	142	140	135	132	132	128	124	119	111	95	72	51	34	13	6	3	0	Olaparib + bevacizumab
78	72	69	64	61	59	56	54	52	50	47	42	34	25	16	11	3	1	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3bbq 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.5.44 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Nicht schwere UESI G1-2: Proteinurie for Zeitpunkt der Debulking-Operation=Intervall Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

99	97	94	93	89	87	85	78	76	73	70	61	51	37	30	19	8	2	1	0	Olaparib + bevacizumab
45	43	42	41	40	39	38	37	35	33	32	28	24	16	13	7	3	2	0	0	Placebo + bevacizumab

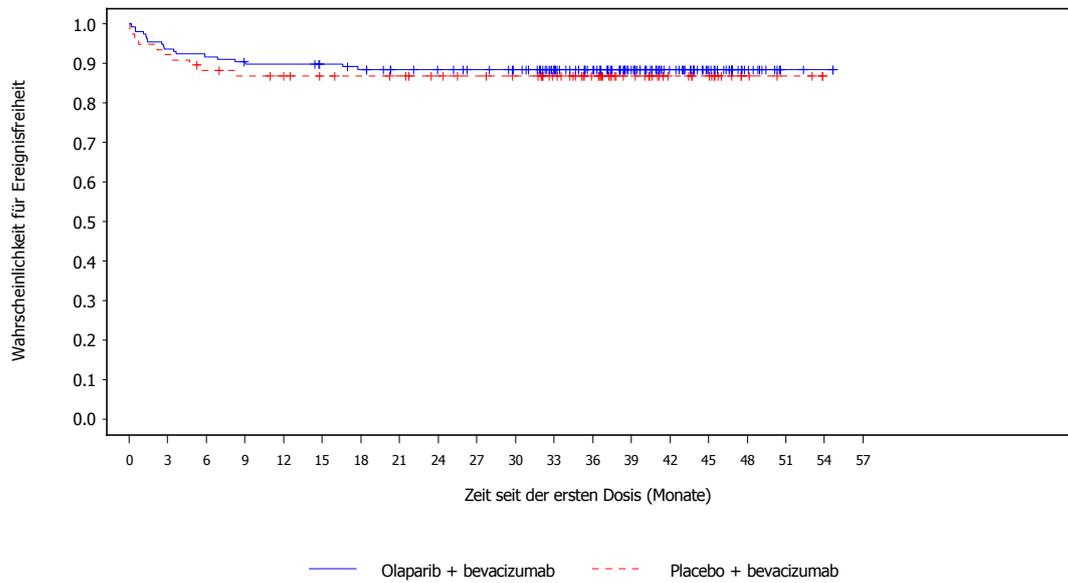
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3bbr 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.5.45 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Nicht schwere UESI G1-2: Blutungen for Myriad tBRCA-Status=tBRCAm Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

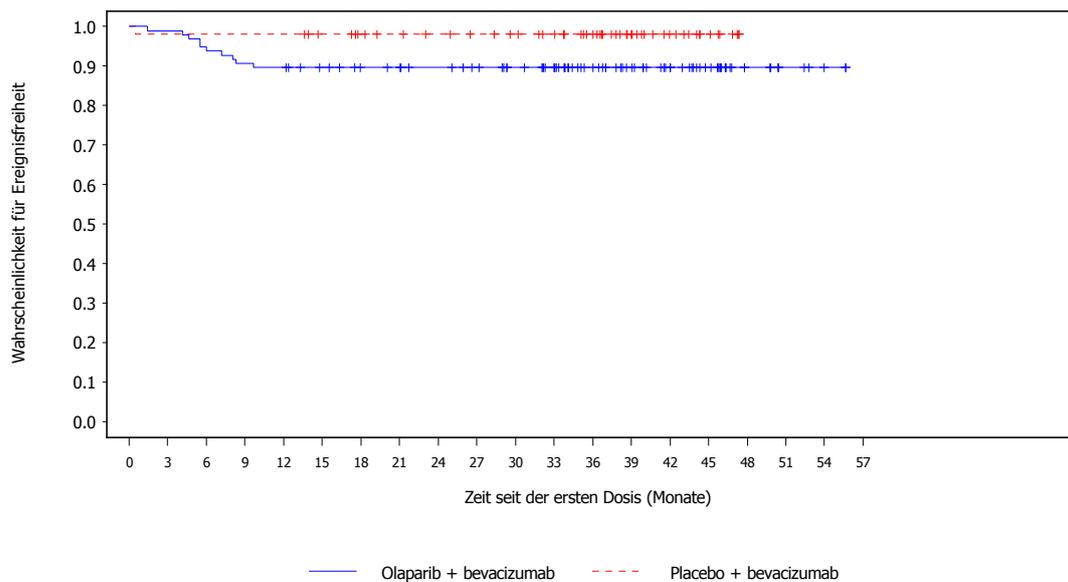
158	148	145	142	141	138	135	130	128	125	121	107	94	70	48	31	13	2	1	0	Olaparib + bevacizumab
77	71	67	65	63	61	60	59	56	54	52	45	36	25	16	13	4	2	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gtttesubae\_v3bbs 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.5.46 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Nicht schwere UESI G1-2: Blutungen for Myriad tBRCA-Status=nicht tBRCAm Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

97	96	92	88	87	83	79	78	75	72	67	62	47	38	30	21	8	4	1	0	Olaparib + bevacizumab
54	53	53	53	53	50	47	45	43	41	39	36	30	19	12	6	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gtttesubae\_v3bbs 25NOV2020:11:06 kvbv306

**Anhang 4-G27: Subgruppenanalysen: Schwere UESI nach SOC und PT**

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.67 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G=3: Anämie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	n	Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	n	Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	18 (19,6)	NE [ NE; NE]	48	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	10,31	[2,13;185,46]	0,0012*
NED/CR [IDS]	74	14 (18,9)	NE [ NE; NE]	38	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	7 (17,5)	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	8 (16,3)	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	23 (15,3)	NE [ NE; NE]	65	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	24 (22,9)	NE [ NE; NE]	66	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	16,98	[3,59;303,42]	<0,0001*
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	19 (21,3)	NE [ NE; NE]	47	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	11,14	[2,32;200,32]	0,0007*
NED/CR [IDS]	74	16 (21,6)	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	5 (12,8)	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	7 (14,0)	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	23 (15,6)	NE [ NE; NE]	67	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	24 (22,2)	NE [ NE; NE]	64	1 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	15,96	[3,38;285,20]	<0,0001*
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	32 (17,3)	NE [ NE; NE]	98	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	18,48	[3,98;328,63]	<0,0001*
>=65 Jahre	70	15 (21,4)	NE [ NE; NE]	33	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tif/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aco 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.67 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G>=3: Anämie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	35 (19,2)	NE [ NE; NE]	89	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	18,85	[4,08;334,89]	<0,0001*
IV	73	12 (16,4)	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>Region</b>									
Europa	245	43 (17,6)	NE [ NE; NE]	125	1 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	23,93	[5,22;424,09]	<0,0001*
Japan	10	4 (40,0)	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	33 (17,4)	NE [ NE; NE]	100	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	18,93	[4,08;336,49]	<0,0001*
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	14 (23,0)	NE [ NE; NE]	30	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	44 (19,3)	NE [ NE; NE]	117	1 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	24,95	[5,45;442,11]	<0,0001*
>ULN	27	3 (11,1)	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	47 (18,4)	NE [ NE; NE]	131	1 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	26,50	[5,81;469,43]	<0,0001*
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	35 (21,1)	NE [ NE; NE]	80	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	18,83	[4,07;334,50]	<0,0001*
Kein Tumorrest	79	8 (10,1)	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aco 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.67 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G>=3: Anämie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>Zeitpunkt der Debulking-Operation</b>									
Primär	146	26 (17,8)	NE [ NE; NE]	78	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	15,16	[3,23;270,57]	<0,0001*
Intervall	99	17 (17,2)	NE [ NE; NE]	45	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>Myriad tBRCA-Status</b>									
tBRCAm	158	27 (17,1)	NE [ NE; NE]	77	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	20 (20,6)	NE [ NE; NE]	54	1 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	12,40	[2,58;222,40]	0,0003*
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status</b>									
sBRCAm	22	3 (13,6)	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	10 (15,2)	NE [ NE; NE]	31	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	10 (24,4)	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aco 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.68 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G>=3: Neutropenie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>1st line treatment outcome (IVRS)</b>									
NED [PDS]	92	5 ( 5,4)	NE [ NE; NE]	48	3 ( 6,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	8 (10,8)	NE [ NE; NE]	38	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	4 (10,0)	NE [ NE; NE]	20	1 ( 5,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	4 ( 8,2)	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)</b>									
tBRCAm	150	11 ( 7,3)	NE [ NE; NE]	65	2 ( 3,1)	NE [ NE; NE]	2,41	[0,65; 15,57]	0,2081
nicht tBRCAm	105	10 ( 9,5)	NE [ NE; NE]	66	2 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	3,18	[0,84; 20,67]	0,0939
Interaktion p-Wert									
<b>1st line treatment outcome (eCRF)</b>									
NED [PDS]	89	7 ( 7,9)	NE [ NE; NE]	47	3 ( 6,4)	NE [ NE; NE]	1,21	[0,34; 5,61]	0,7805
NED/CR [IDS]	74	8 (10,8)	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	1 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	17	1 ( 5,9)	NE [ NE; NE]	0,44	[0,02; 11,07]	0,5648
PR	50	5 (10,0)	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)</b>									
tBRCAm	147	11 ( 7,5)	NE [ NE; NE]	67	2 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	2,53	[0,68; 16,34]	0,1821
nicht tBRCAm	108	10 ( 9,3)	NE [ NE; NE]	64	2 ( 3,1)	NE [ NE; NE]	3,00	[0,79; 19,51]	0,1133
Interaktion p-Wert									
<b>Alter [Jahre]</b>									
<65 Jahre	185	14 ( 7,6)	NE [ NE; NE]	98	4 ( 4,1)	NE [ NE; NE]	1,88	[0,67; 6,62]	0,2418
>=65 Jahre	70	7 (10,0)	NE [ NE; NE]	33	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acp 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.68 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G>=3: Neutropenie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	17 ( 9,3)	NE [ NE; NE]	89	3 ( 3,4)	NE [ NE; NE]	2,82	[0,95; 12,08]	0,0638
IV	73	4 ( 5,5)	NE [ NE; NE]	42	1 ( 2,4)	NE [ NE; NE]	2,28	[0,34; 44,60]	0,4266
Interaktion p-Wert									
<b>Region</b>									
Europa	245	20 ( 8,2)	NE [ NE; NE]	125	4 ( 3,2)	NE [ NE; NE]	2,56	[0,97; 8,82]	0,0582
Japan	10	1 (10,0)	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	11 ( 5,8)	NE [ NE; NE]	100	4 ( 4,0)	NE [ NE; NE]	1,44	[0,49; 5,18]	0,5247
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	9 (14,8)	NE [ NE; NE]	30	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	18 ( 7,9)	NE [ NE; NE]	117	4 ( 3,4)	NE [ NE; NE]	2,32	[0,87; 8,04]	0,0977
>ULN	27	3 (11,1)	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	21 ( 8,2)	NE [ NE; NE]	131	4 ( 3,1)	NE [ NE; NE]	2,72	[1,04; 9,33]	0,0414*
Interaktion p-Wert									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	15 ( 9,0)	NE [ NE; NE]	80	3 ( 3,8)	NE [ NE; NE]	2,43	[0,80; 10,50]	0,1234
Kein Tumorrest	79	4 ( 5,1)	NE [ NE; NE]	43	1 ( 2,3)	NE [ NE; NE]	2,17	[0,32; 42,52]	0,4557
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acp 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.68 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G>=3: Neutropenie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	10 ( 6,8)	NE [ NE; NE]	78	4 ( 5,1)	NE [ NE; NE]	1,32	[ 0,44; 4,83]	0,6287
Intervall	99	9 ( 9,1)	NE [ NE; NE]	45	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	12 ( 7,6)	NE [ NE; NE]	77	3 ( 3,9)	NE [ NE; NE]	1,94	[ 0,62; 8,51]	0,2753
nicht tBRCAm	97	9 ( 9,3)	NE [ NE; NE]	54	1 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	5,17	[ 0,97; 95,39]	0,0548
Interaktion p-Wert									
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	5 (22,7)	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	3 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	31	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	5 (12,2)	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acp 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.69 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G>=3: Thrombozytopenie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	48	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	2 ( 2,7)	NE [ NE; NE]	38	3 ( 7,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	1 ( 2,5)	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	0	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	65	2 ( 3,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	3 ( 2,9)	NE [ NE; NE]	66	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	47	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	2 ( 2,7)	NE [ NE; NE]	32	3 ( 9,4)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	1 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	0	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	67	2 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	3 ( 2,8)	NE [ NE; NE]	64	1 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	3 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	98	2 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>=65 Jahre	70	1 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	33	1 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acq 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG  
 Table 3.4.69 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G>=3: Thrombozytopenie  
 Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Seite 2 von 3

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	3 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	89	2 ( 2,2)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
IV	73	1 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	42	1 ( 2,4)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	4 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	125	3 ( 2,4)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	3 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	100	2 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	1 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	30	1 ( 3,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	4 ( 1,8)	NE [ NE; NE]	117	3 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>ULN	27	0	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	4 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	131	3 ( 2,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	3 ( 1,8)	NE [ NE; NE]	80	3 ( 3,8)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Kein Tumorrest	79	0	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acq 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG  
 Table 3.4.69 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G>=3: Thrombozytopenie  
 Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Seite 3 von 3

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	78	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	2 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	45	3 ( 6,7)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	1 ( 0,6)	NE [ NE; NE]	77	2 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	3 ( 3,1)	NE [ NE; NE]	54	1 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	0	NE [ NE; NE]	7	1 (14,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	31	1 ( 3,2)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	1 ( 2,4)	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acq 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.70 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G=3: Übelkeit  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio (b)	[95%-KI] (b)	2-seitiger p-Wert (b)
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	48	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	5 ( 6,8)	NE [ NE; NE]	38	2 ( 5,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	1 ( 2,5)	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	2 ( 4,1)	NE [ NE; NE]	25	1 ( 4,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	7 ( 4,7)	NE [ NE; NE]	65	2 ( 3,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	2 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	66	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	47	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	4 ( 5,4)	NE [ NE; NE]	32	2 ( 6,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	1 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	3 ( 6,0)	NE [ NE; NE]	34	1 ( 2,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	7 ( 4,8)	NE [ NE; NE]	67	2 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	2 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	64	1 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	8 ( 4,3)	NE [ NE; NE]	98	2 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	2,10	[0,53; 13,92]	0,3152
>=65 Jahre	70	1 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	33	1 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	0,44	[0,02; 11,13]	0,5672
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acr 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.70 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G=3: Übelkeit  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio (b)	[95%-KI] (b)	2-seitiger p-Wert (b)
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	7 ( 3,8)	NE [ NE; NE]	89	3 ( 3,4)	NE [ NE; NE]	1,11	[0,31; 5,15]	0,8797
IV	73	2 ( 2,7)	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	9 ( 3,7)	NE [ NE; NE]	125	2 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	2,28	[0,59; 14,95]	0,2535
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	1 (16,7)	42,7 [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	7 ( 3,7)	NE [ NE; NE]	100	2 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	2 ( 3,3)	NE [ NE; NE]	30	1 ( 3,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	8 ( 3,5)	NE [ NE; NE]	117	2 ( 1,7)	NE [ NE; NE]	1,99	[0,50; 13,19]	0,3542
>ULN	27	1 ( 3,7)	NE [ NE; NE]	14	1 ( 7,1)	NE [ NE; NE]	0,54	[0,02; 13,57]	0,6628
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	9 ( 3,5)	NE [ NE; NE]	131	3 ( 2,3)	NE [ NE; NE]	1,50	[0,45; 6,78]	0,5276
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	5 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	80	2 ( 2,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Kein Tumorrest	79	4 ( 5,1)	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acr 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.70 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G=3: Übelkeit  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	4 ( 2,7)	NE [ NE; NE]	78	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	5 ( 5,1)	NE [ NE; NE]	45	2 ( 4,4)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	7 ( 4,4)	NE [ NE; NE]	77	2 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	2 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	54	1 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	0	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	4 ( 6,1)	NE [ NE; NE]	31	2 ( 6,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	2 ( 4,9)	NE [ NE; NE]	22	1 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acs 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.71 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G=3: Erbrechen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	0	NE [ NE; NE]	48	2 ( 4,2)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	3 ( 4,1)	NE [ NE; NE]	38	1 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	0	NE [ NE; NE]	20	1 ( 5,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	1 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	3 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	65	2 ( 3,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	66	2 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	0	NE [ NE; NE]	47	2 ( 4,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	3 ( 4,1)	NE [ NE; NE]	32	1 ( 3,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	0	NE [ NE; NE]	17	1 ( 5,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	1 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	3 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	67	2 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	1 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	64	2 ( 3,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	4 ( 2,2)	NE [ NE; NE]	98	3 ( 3,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>=65 Jahre	70	0	NE [ NE; NE]	33	1 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acs 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.71 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G=3: Erbrechen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	4 ( 2,2)	NE [ NE; NE]	89	4 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
IV	73	0	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	4 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	125	3 ( 2,4)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	1 (16,7)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	4 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	100	2 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	0	NE [ NE; NE]	30	2 ( 6,7)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	4 ( 1,8)	NE [ NE; NE]	117	4 ( 3,4)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>ULN	27	0	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	4 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	131	4 ( 3,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	3 ( 1,8)	NE [ NE; NE]	80	3 ( 3,8)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Kein Tumorrest	79	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	43	1 ( 2,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3acs 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.71 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G=3: Erbrechen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	78	3 ( 3,8)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	3 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	45	1 ( 2,2)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	3 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	77	2 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	54	2 ( 3,7)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	0	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	2 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	31	1 ( 3,2)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	1 ( 2,4)	NE [ NE; NE]	22	2 ( 9,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3acs 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG Seite 1 von 3  
 Table 3.4.72 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G=3: Fatigue und Asthenie  
 Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	4 ( 4,3)	NE [ NE; NE]	48	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	6 ( 8,1)	NE [ NE; NE]	38	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	3 ( 7,5)	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	4 ( 8,2)	NE [ NE; NE]	25	1 ( 4,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	9 ( 6,0)	NE [ NE; NE]	65	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	3,98	[0,75; 73,32]	0,1175
nicht tBRCAm	105	8 ( 7,6)	NE [ NE; NE]	66	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	5,10	[0,94; 94,62]	0,0614
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	4 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	47	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	5 ( 6,8)	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	3 ( 7,7)	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	5 (10,0)	NE [ NE; NE]	34	2 ( 5,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	9 ( 6,1)	NE [ NE; NE]	67	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	4,18	[0,78; 77,02]	0,1029
nicht tBRCAm	108	8 ( 7,4)	NE [ NE; NE]	64	1 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	4,81	[0,88; 89,20]	0,0731
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	10 ( 5,4)	NE [ NE; NE]	98	2 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	2,69	[0,71; 17,48]	0,1580
>=65 Jahre	70	7 (10,0)	NE [ NE; NE]	33	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3act 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG Seite 2 von 3  
 Table 3.4.72 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G=3: Fatigue und Asthenie  
 Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	14 ( 7,7)	NE [ NE; NE]	89	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	6,99	[1,41;126,63]	0,0128*
IV	73	3 ( 4,1)	NE [ NE; NE]	42	1 ( 2,4)	NE [ NE; NE]	1,74	[0,22; 35,07]	0,6186
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	17 ( 6,9)	NE [ NE; NE]	125	2 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	4,41	[1,26; 27,78]	0,0169*
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	10 ( 5,3)	NE [ NE; NE]	100	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	5,30	[1,01; 97,15]	0,0477*
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	7 (11,5)	NE [ NE; NE]	30	1 ( 3,3)	NE [ NE; NE]	3,61	[0,64; 67,54]	0,1623
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	16 ( 7,0)	NE [ NE; NE]	117	1 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	8,35	[1,71;150,66]	0,0047*
>ULN	27	1 ( 3,7)	NE [ NE; NE]	14	1 ( 7,1)	NE [ NE; NE]	0,52	[0,02; 13,15]	0,6471
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	17 ( 6,7)	NE [ NE; NE]	131	2 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	4,44	[1,27; 27,97]	0,0163*
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	9 ( 5,4)	NE [ NE; NE]	80	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Kein Tumorrest	79	6 ( 7,6)	NE [ NE; NE]	43	2 ( 4,7)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3act 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.72 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G>=3: Fatigue und Asthenie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	8 ( 5,5)	NE [ NE; NE]	78	2 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	2,13	[ 0,53; 14,08]	0,3068
Intervall	99	7 ( 7,1)	NE [ NE; NE]	45	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	9 ( 5,7)	NE [ NE; NE]	77	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	4,43	[ 0,83; 81,72]	0,0873
nicht tBRCAm	97	8 ( 8,2)	NE [ NE; NE]	54	1 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	4,56	[ 0,84; 84,65]	0,0849
Interaktion p-Wert									
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	1 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	7 (10,6)	NE [ NE; NE]	31	1 ( 3,2)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	3 ( 7,3)	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3act 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.73 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G>=3: Hypertonie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	15 (16,3)	NE [ NE; NE]	48	11 (22,9)	NE [ NE; NE]	0,65	[ 0,30; 1,44]	0,2774
NED/CR [IDS]	74	14 (18,9)	NE [ NE; NE]	38	13 (34,2)	NE [ NE; NE]	0,47	[ 0,22; 1,002]	0,0506
NED/CR [Chemo]	40	9 (22,5)	NE [ NE; NE]	20	7 (35,0)	NE [ NE; NE]	0,57	[ 0,21; 1,61]	0,2790
PR	49	12 (24,5)	NE [ NE; NE]	25	11 (44,0)	NE [ NE; NE]	0,46	[ 0,20; 1,06]	0,0674
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	29 (19,3)	NE [ NE; NE]	65	23 (35,4)	NE [ NE; NE]	0,45	[ 0,26; 0,78]	0,0051*
nicht tBRCAm	105	21 (20,0)	NE [ NE; NE]	66	19 (28,8)	NE [ NE; NE]	0,64	[ 0,34; 1,20]	0,1652
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	14 (15,7)	NE [ NE; NE]	47	10 (21,3)	NE [ NE; NE]	0,68	[ 0,30; 1,58]	0,3587
NED/CR [IDS]	74	13 (17,6)	NE [ NE; NE]	32	9 (28,1)	NE [ NE; NE]	0,56	[ 0,24; 1,36]	0,1906
NED/CR [Chemo]	39	9 (23,1)	NE [ NE; NE]	17	7 (41,2)	NE [ NE; NE]	0,50	[ 0,19; 1,39]	0,1758
PR	50	14 (28,0)	NE [ NE; NE]	34	15 (44,1)	NE [ NE; NE]	0,50	[ 0,24; 1,05]	0,0668
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	27 (18,4)	NE [ NE; NE]	67	23 (34,3)	NE [ NE; NE]	0,44	[ 0,25; 0,77]	0,0046*
nicht tBRCAm	108	23 (21,3)	NE [ NE; NE]	64	19 (29,7)	NE [ NE; NE]	0,67	[ 0,36; 1,24]	0,1966
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	28 (15,1)	NE [ NE; NE]	98	29 (29,6)	NE [ NE; NE]	0,44	[ 0,26; 0,75]	0,0024*
>=65 Jahre	70	22 (31,4)	NE [ NE; NE]	33	13 (39,4)	NE [ NE; NE]	0,70	[ 0,36; 1,44]	0,3244
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acu 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.73 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G>=3: Hypertonie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	38 (20,9)	NE [ NE; NE]	89	25 (28,1)	NE [ NE; NE]	0,68	[0,41; 1,14]	0,1428
IV	73	12 (16,4)	NE [ NE; NE]	42	17 (40,5)	NE [ NE; NE]	0,31	[0,15; 0,65]	0,0021*
Interaktion p-Wert									
<b>Region</b>									
Europa	245	50 (20,4)	NE [ NE; NE]	125	41 (32,8)	NE [ NE; NE]	0,54	[0,36; 0,82]	0,0042*
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	1 (16,7)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	30 (15,8)	NE [ NE; NE]	100	32 (32,0)	NE [ NE; NE]	0,42	[0,26; 0,70]	0,0009*
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	18 (29,5)	NE [ NE; NE]	30	10 (33,3)	NE [ NE; NE]	0,81	[0,38; 1,82]	0,5886
Interaktion p-Wert									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	44 (19,3)	NE [ NE; NE]	117	35 (29,9)	NE [ NE; NE]	0,58	[0,37; 0,90]	0,0164*
>ULN	27	6 (22,2)	NE [ NE; NE]	14	7 (50,0)	NE [ NE; NE]	0,31	[0,10; 0,93]	0,0364*
Interaktion p-Wert									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	50 (19,6)	NE [ NE; NE]	131	42 (32,1)	NE [ NE; NE]	0,53	[0,35; 0,81]	0,0032*
Interaktion p-Wert									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	27 (16,3)	NE [ NE; NE]	80	20 (25,0)	NE [ NE; NE]	0,59	[0,33; 1,06]	0,0776
Kein Tumorrest	79	16 (20,3)	NE [ NE; NE]	43	16 (37,2)	NE [ NE; NE]	0,47	[0,23; 0,94]	0,0343*
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acu 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.73 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G>=3: Hypertonie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>Zeitpunkt der Debulking-Operation</b>									
Primär	146	25 (17,1)	NE [ NE; NE]	78	21 (26,9)	NE [ NE; NE]	0,58	[0,32; 1,05]	0,0696
Intervall	99	18 (18,2)	NE [ NE; NE]	45	15 (33,3)	NE [ NE; NE]	0,46	[0,23; 0,93]	0,0315*
Interaktion p-Wert									
<b>Myriad tBRCA-Status</b>									
tBRCAm	158	31 (19,6)	NE [ NE; NE]	77	25 (32,5)	NE [ NE; NE]	0,50	[0,30; 0,86]	0,0126*
nicht tBRCAm	97	19 (19,6)	NE [ NE; NE]	54	17 (31,5)	NE [ NE; NE]	0,58	[0,30; 1,12]	0,1036
Interaktion p-Wert									
<b>sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status</b>									
sBRCAm	22	5 (22,7)	NE [ NE; NE]	7	2 (28,6)	NE [ NE; NE]	0,64	[0,14; 4,49]	0,6110
gBRCAm	66	13 (19,7)	NE [ NE; NE]	31	11 (35,5)	NE [ NE; NE]	0,45	[0,20; 1,04]	0,0601
Nicht BRCAm	41	11 (26,8)	NE [ NE; NE]	22	8 (36,4)	NE [ NE; NE]	0,69	[0,28; 1,77]	0,4241
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acu 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.74 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G>=3: Proteinurie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	48	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
NED/CR [IDS]	74	2 ( 2,7)	NE [ NE; NE]	38	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
NED/CR [Chemo]	40	0	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
PR	49	0	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	3 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	65	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
nicht tBRCAm	105	0	NE [ NE; NE]	66	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	47	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
NED/CR [IDS]	74	2 ( 2,7)	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
NED/CR [Chemo]	39	0	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
PR	50	0	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	3 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	67	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
nicht tBRCAm	108	0	NE [ NE; NE]	64	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	2 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	98	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
>=65 Jahre	70	1 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	33	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acv 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.74 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G>=3: Proteinurie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	2 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	89	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
IV	73	1 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	3 ( 1,2)	NE [ NE; NE]	125	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	2 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	100	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	1 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	30	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	3 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	117	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
>ULN	27	0	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	3 ( 1,2)	NE [ NE; NE]	131	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	3 ( 1,8)	NE [ NE; NE]	80	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Kein Tumorrest	79	0	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acv 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.74 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G>=3: Proteinurie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	78	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	2 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	45	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	3 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	77	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	0	NE [ NE; NE]	54	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	0	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	2 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	31	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	0	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3acw 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.75 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G>=3: Magen-Darm(GI)-Perforationen und Fisteln  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	0	NE [ NE; NE]	48	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	38	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	2 ( 5,0)	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	1 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	2 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	65	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	66	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	0	NE [ NE; NE]	47	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	2 ( 5,1)	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	1 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	2 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	67	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	1 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	64	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	2 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	98	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>=65 Jahre	70	1 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	33	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3acw 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.75 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G=3: Magen-Darm(GI)-Perforationen und Fisteln Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	1 ( 0,5)	NE [ NE; NE]	89	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
IV	73	2 ( 2,7)	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	3 ( 1,2)	NE [ NE; NE]	125	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	2 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	100	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	1 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	30	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	2 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	117	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>ULN	27	1 ( 3,7)	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	3 ( 1,2)	NE [ NE; NE]	131	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	0	NE [ NE; NE]	80	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Kein Tumorrest	79	3 ( 3,8)	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acw 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.75 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G=3: Magen-Darm(GI)-Perforationen und Fisteln Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	2 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	78	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	45	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	2 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	77	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	54	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	0	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	0	NE [ NE; NE]	31	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	0	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acw 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.76 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G>=3: Komplikationen der Wundheilung Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	0	NE [ NE; NE]	48	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	38	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	0	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	0	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	0	NE [ NE; NE]	65	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	0	NE [ NE; NE]	66	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	0	NE [ NE; NE]	47	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	0	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	0	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	0	NE [ NE; NE]	67	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	0	NE [ NE; NE]	64	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	0	NE [ NE; NE]	98	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>=65 Jahre	70	0	NE [ NE; NE]	33	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acx 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.76 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G>=3: Komplikationen der Wundheilung Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	0	NE [ NE; NE]	89	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
IV	73	0	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	0	NE [ NE; NE]	125	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	0	NE [ NE; NE]	100	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	0	NE [ NE; NE]	30	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	0	NE [ NE; NE]	117	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>ULN	27	0	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	0	NE [ NE; NE]	131	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	0	NE [ NE; NE]	80	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Kein Tumorrest	79	0	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acx 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.76 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G=3: Komplikationen der Wundheilung  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	0	NE [ NE; NE]	78	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	0	NE [ NE; NE]	45	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	0	NE [ NE; NE]	77	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	0	NE [ NE; NE]	54	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	0	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	0	NE [ NE; NE]	31	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	0	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acx 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.77 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G=3: Blutungen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	48	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	38	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	0	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	0	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	0	NE [ NE; NE]	65	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	66	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	47	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	0	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	0	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	0	NE [ NE; NE]	67	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	1 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	64	1 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	0	NE [ NE; NE]	98	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>=65 Jahre	70	1 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	33	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acy 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.77 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G=3: Blutungen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	1 ( 0,5)	NE [ NE; NE]	89	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
IV	73	0	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	1 ( 0,4)	NE [ NE; NE]	125	1 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	0	NE [ NE; NE]	100	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	1 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	30	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	1 ( 0,4)	NE [ NE; NE]	117	1 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>ULN	27	0	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	1 ( 0,4)	NE [ NE; NE]	131	1 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	1 ( 0,6)	NE [ NE; NE]	80	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Kein Tumorrest	79	0	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acy 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.77 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G=3: Blutungen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	78	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	0	NE [ NE; NE]	45	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	1 ( 0,6)	NE [ NE; NE]	77	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	0	NE [ NE; NE]	54	1 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	0	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	0	NE [ NE; NE]	31	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	0	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acy 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.78 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G>=3: Arterielle Thromboembolie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	48	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	38	1 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	0	NE [ NE; NE]	20	1 ( 5,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	0	NE [ NE; NE]	25	1 ( 4,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	65	2 ( 3,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	0	NE [ NE; NE]	66	2 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	47	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	0	NE [ NE; NE]	17	1 ( 5,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	0	NE [ NE; NE]	34	2 ( 5,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	67	2 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	0	NE [ NE; NE]	64	2 ( 3,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	1 ( 0,5)	NE [ NE; NE]	98	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>=65 Jahre	70	0	NE [ NE; NE]	33	3 ( 9,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acz 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.78 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G>=3: Arterielle Thromboembolie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	1 ( 0,5)	NE [ NE; NE]	89	2 ( 2,2)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
IV	73	0	NE [ NE; NE]	42	2 ( 4,8)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	1 ( 0,4)	NE [ NE; NE]	125	4 ( 3,2)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	1 ( 0,5)	NE [ NE; NE]	100	2 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	0	NE [ NE; NE]	30	2 ( 6,7)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	1 ( 0,4)	NE [ NE; NE]	117	4 ( 3,4)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>ULN	27	0	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	1 ( 0,4)	NE [ NE; NE]	131	4 ( 3,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	1 ( 0,6)	NE [ NE; NE]	80	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Kein Tumorrest	79	0	NE [ NE; NE]	43	3 ( 7,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acz 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.78 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G=3: Arterielle Thromboembolie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	78	3 ( 3,8)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	0	NE [ NE; NE]	45	1 ( 2,2)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	1 ( 0,6)	NE [ NE; NE]	77	3 ( 3,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	0	NE [ NE; NE]	54	1 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	0	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	0	NE [ NE; NE]	31	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	0	NE [ NE; NE]	22	1 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acz 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.79 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G=3: Venöse Thromboembolie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	48	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	38	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	0	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	2 ( 4,1)	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	2 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	65	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	66	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	47	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	2 ( 2,7)	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	0	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	0	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	2 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	67	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	1 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	64	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	3 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	98	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>=65 Jahre	70	0	NE [ NE; NE]	33	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3ada 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG  
 Table 3.4.79 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G=3: Venöse Thromboembolie  
 Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Seite 2 von 3

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	1 ( 0,5)	NE [ NE; NE]	89	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
IV	73	2 ( 2,7)	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	3 ( 1,2)	NE [ NE; NE]	125	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	1 ( 0,5)	NE [ NE; NE]	100	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	2 ( 3,3)	NE [ NE; NE]	30	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	3 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	117	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>ULN	27	0	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	3 ( 1,2)	NE [ NE; NE]	131	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	3 ( 1,8)	NE [ NE; NE]	80	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Kein Tumorrest	79	0	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3ada 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG  
 Table 3.4.79 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G=3: Venöse Thromboembolie  
 Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Seite 3 von 3

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	78	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	2 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	45	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	3 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	77	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	0	NE [ NE; NE]	54	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	1 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	2 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	31	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	0	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3ada 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.80 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G>=3: Kongestive Herzinsuffizienz Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	0	NE [ NE; NE]	48	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	38	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	0	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	0	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	0	NE [ NE; NE]	65	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	0	NE [ NE; NE]	66	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	0	NE [ NE; NE]	47	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	0	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	0	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	0	NE [ NE; NE]	67	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	0	NE [ NE; NE]	64	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	0	NE [ NE; NE]	98	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>=65 Jahre	70	0	NE [ NE; NE]	33	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3adb 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.80 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G>=3: Kongestive Herzinsuffizienz Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	0	NE [ NE; NE]	89	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
IV	73	0	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	0	NE [ NE; NE]	125	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	0	NE [ NE; NE]	100	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	0	NE [ NE; NE]	30	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	0	NE [ NE; NE]	117	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>ULN	27	0	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	0	NE [ NE; NE]	131	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	0	NE [ NE; NE]	80	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Kein Tumorrest	79	0	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3adb 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.80 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G>=3: Kongestive Herzinsuffizienz Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	0	NE [ NE; NE]	78	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	0	NE [ NE; NE]	45	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	0	NE [ NE; NE]	77	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	0	NE [ NE; NE]	54	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	0	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	0	NE [ NE; NE]	31	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	0	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3adb 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.81 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G>=3: Nicht-GI-Fisteln Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	0	NE [ NE; NE]	48	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	38	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	0	NE [ NE; NE]	20	1 ( 5,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	0	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	0	NE [ NE; NE]	65	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	0	NE [ NE; NE]	66	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	0	NE [ NE; NE]	47	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	0	NE [ NE; NE]	17	1 ( 5,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	0	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	0	NE [ NE; NE]	67	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	0	NE [ NE; NE]	64	1 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	0	NE [ NE; NE]	98	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>=65 Jahre	70	0	NE [ NE; NE]	33	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3adc 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG Seite 2 von 3  
 Table 3.4.81 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G>=3: Nicht-GI-Fisteln  
 Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	0	NE [ NE; NE]	89	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
IV	73	0	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	0	NE [ NE; NE]	125	1 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	0	NE [ NE; NE]	100	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	0	NE [ NE; NE]	30	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	0	NE [ NE; NE]	117	1 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>ULN	27	0	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	0	NE [ NE; NE]	131	1 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	0	NE [ NE; NE]	80	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Kein Tumorrest	79	0	NE [ NE; NE]	43	1 ( 2,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3adc 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG Seite 3 von 3  
 Table 3.4.81 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G>=3: Nicht-GI-Fisteln  
 Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	0	NE [ NE; NE]	78	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	0	NE [ NE; NE]	45	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	0	NE [ NE; NE]	77	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	0	NE [ NE; NE]	54	1 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	0	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	0	NE [ NE; NE]	31	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	0	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3adc 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.82 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G>=3: MDS/AML Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	48	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	1 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	38	1 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	0	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	0	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	65	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	66	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	47	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	1 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	32	1 ( 3,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	0	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	0	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	67	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	1 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	64	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	2 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	98	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>=65 Jahre	70	0	NE [ NE; NE]	33	1 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3add 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.82 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G>=3: MDS/AML Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	2 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	89	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
IV	73	0	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	2 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	125	1 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	0	NE [ NE; NE]	100	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	2 ( 3,3)	NE [ NE; NE]	30	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	2 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	117	1 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>ULN	27	0	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	2 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	131	1 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	2 ( 1,2)	NE [ NE; NE]	80	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Kein Tumorrest	79	0	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3add 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.82 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G>=3: MDS/AML Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	78	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	45	1 ( 2,2)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	1 ( 0,6)	NE [ NE; NE]	77	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	54	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	1 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	0	NE [ NE; NE]	31	1 ( 3,2)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	0	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3add 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.83 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G>=3: Myelodysplastisches Syndrom und Akute myeloische Leukämie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	48	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	1 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	38	1 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	0	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	0	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	65	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	66	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	47	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	1 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	32	1 ( 3,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	0	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	0	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	67	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	1 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	64	1 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	2 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	98	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>=65 Jahre	70	0	NE [ NE; NE]	33	1 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3ade 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.83 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G>=3: Myelodysplastisches Syndrom und Akute myeloische Leukämie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=131)				2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	2 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	89	2 ( 2,2)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
IV	73	0	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	2 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	125	2 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	0	NE [ NE; NE]	100	2 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	2 ( 3,3)	NE [ NE; NE]	30	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	2 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	117	2 ( 1,7)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>ULN	27	0	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	2 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	131	2 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	2 ( 1,2)	NE [ NE; NE]	80	2 ( 2,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Kein Tumorrest	79	0	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3ade 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.83 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G>=3: Myelodysplastisches Syndrom und Akute myeloische Leukämie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)				Placebo + bevacizumab (N=131)				2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	78	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	45	1 ( 2,2)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	1 ( 0,6)	NE [ NE; NE]	77	2 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	54	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	1 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	0	NE [ NE; NE]	31	1 ( 3,2)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	0	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3ade 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.84 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G>=3: Sekundäre Neubildungen Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	2 ( 2,2)	NE [ NE; NE]	48	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	6 ( 8,1)	NE [ NE; NE]	38	1 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	1 ( 2,5)	NE [ NE; NE]	20	1 ( 5,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	0	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	7 ( 4,7)	NE [ NE; NE]	65	2 ( 3,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	2 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	66	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	3 ( 3,4)	NE [ NE; NE]	47	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	6 ( 8,1)	NE [ NE; NE]	32	1 ( 3,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	0	NE [ NE; NE]	17	1 ( 5,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	0	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	7 ( 4,8)	NE [ NE; NE]	67	2 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	2 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	64	1 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	8 ( 4,3)	NE [ NE; NE]	98	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>=65 Jahre	70	1 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	33	2 ( 6,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3adf 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.84 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G>=3: Sekundäre Neubildungen Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	6 ( 3,3)	NE [ NE; NE]	89	3 ( 3,4)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
IV	73	3 ( 4,1)	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	9 ( 3,7)	NE [ NE; NE]	125	3 ( 2,4)	NE [ NE; NE]	1,41	[0,42; 6,38]	0,5942
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	4 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	100	3 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	5 ( 8,2)	NE [ NE; NE]	30	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	9 ( 3,9)	NE [ NE; NE]	117	3 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	1,42	[0,42; 6,39]	0,5912
>ULN	27	0	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	9 ( 3,5)	NE [ NE; NE]	131	3 ( 2,3)	NE [ NE; NE]	1,43	[0,43; 6,44]	0,5826
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	9 ( 5,4)	NE [ NE; NE]	80	2 ( 2,5)	NE [ NE; NE]	2,05	[0,53; 13,47]	0,3240
Kein Tumorrest	79	0	NE [ NE; NE]	43	1 ( 2,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3adf 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.84 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwere UESI G>=3: Sekundäre Neubildungen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	3 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	78	2 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	6 ( 6,1)	NE [ NE; NE]	45	1 ( 2,2)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	7 ( 4,4)	NE [ NE; NE]	77	3 ( 3,9)	NE [ NE; NE]	1,11	[0,31; 5,14]	0,8821
nicht tBRCAm	97	2 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	54	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	1 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	2 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	31	1 ( 3,2)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	0	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3adf 25NOV2020:11:06 kvbv306

## Anhang 4-G28: Subgruppenanalysen: Schwerwiegende UESI nach SOC und PT

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.51 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: Anämie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	n	Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	n	Ereignis	Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	5 ( 5,4)	NE [ NE; NE]	48	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	2 ( 2,7)	NE [ NE; NE]	38	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	2 ( 5,0)	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	4 ( 8,2)	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	6 ( 4,0)	NE [ NE; NE]	65	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	7 ( 6,7)	NE [ NE; NE]	66	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	5 ( 5,6)	NE [ NE; NE]	47	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	3 ( 4,1)	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	2 ( 5,1)	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	3 ( 6,0)	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	6 ( 4,1)	NE [ NE; NE]	67	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	7 ( 6,5)	NE [ NE; NE]	64	1 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	9 ( 4,9)	NE [ NE; NE]	98	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	4,86	[0,91; 89,59]	0,0666
>=65 Jahre	70	4 ( 5,7)	NE [ NE; NE]	33	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tif/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aby 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.51 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: Anämie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	8 ( 4,4)	NE [ NE; NE]	89	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
IV	73	5 ( 6,8)	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	11 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	125	1 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	5,71	[1,11;104,38]	0,0346*
Japan	10	2 (20,0)	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	9 ( 4,7)	NE [ NE; NE]	100	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	4,83	[0,91; 89,10]	0,0677
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	4 ( 6,6)	NE [ NE; NE]	30	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	12 ( 5,3)	NE [ NE; NE]	117	1 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	6,30	[1,24;114,77]	0,0224*
>ULN	27	1 ( 3,7)	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	13 ( 5,1)	NE [ NE; NE]	131	1 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	6,83	[1,36;123,98]	0,0151*
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	8 ( 4,8)	NE [ NE; NE]	80	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Kein Tumorrest	79	3 ( 3,8)	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aby 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.51 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: Anämie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	8 ( 5,5)	NE [ NE; NE]	78	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	3 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	45	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	8 ( 5,1)	NE [ NE; NE]	77	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	5 ( 5,2)	NE [ NE; NE]	54	1 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	2 ( 9,1)	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	3 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	31	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	2 ( 4,9)	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aby 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.52 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: Neutropenie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>1st line treatment outcome (IVRS)</b>									
NED [PDS]	92	0	NE [ NE; NE]	48	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	38	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
NED/CR [Chemo]	40	1 ( 2,5)	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
PR	49	1 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Interaktion p-Wert									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)</b>									
tBRCAm	150	0	NE [ NE; NE]	65	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
nicht tBRCAm	105	2 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	66	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Interaktion p-Wert									
<b>1st line treatment outcome (eCRF)</b>									
NED [PDS]	89	0	NE [ NE; NE]	47	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
NED/CR [Chemo]	39	1 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
PR	50	1 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Interaktion p-Wert									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)</b>									
tBRCAm	147	0	NE [ NE; NE]	67	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
nicht tBRCAm	108	2 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	64	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Interaktion p-Wert									
<b>Alter [Jahre]</b>									
<65 Jahre	185	1 ( 0,5)	NE [ NE; NE]	98	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
>=65 Jahre	70	1 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	33	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abz 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.52 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: Neutropenie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	1 ( 0,5)	NE [ NE; NE]	89	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
IV	73	1 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Interaktion p-Wert									
<b>Region</b>									
Europa	245	2 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	125	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Interaktion p-Wert									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	2 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	100	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	0	NE [ NE; NE]	30	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Interaktion p-Wert									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	1 ( 0,4)	NE [ NE; NE]	117	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
>ULN	27	1 ( 3,7)	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Interaktion p-Wert									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	2 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	131	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Interaktion p-Wert									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	0	NE [ NE; NE]	80	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Kein Tumorrest	79	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3abz 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.52 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: Neutropenie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	78	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	0	NE [ NE; NE]	45	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	1 ( 0,6)	NE [ NE; NE]	77	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	54	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	1 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	0	NE [ NE; NE]	31	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	0	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3abz 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.53 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: Thrombozytopenie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	48	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	2 ( 2,7)	NE [ NE; NE]	38	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	1 ( 2,5)	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	0	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	65	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	3 ( 2,9)	NE [ NE; NE]	66	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	47	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	2 ( 2,7)	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	1 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	0	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	67	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	3 ( 2,8)	NE [ NE; NE]	64	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	2 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	98	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>=65 Jahre	70	2 ( 2,9)	NE [ NE; NE]	33	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3aca 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG  
 Table 3.4.53 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: Thrombozytopenie  
 Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Seite 2 von 3

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	3 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	89	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
IV	73	1 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	3 ( 1,2)	NE [ NE; NE]	125	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Japan	10	1 (10,0)	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	3 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	100	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	1 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	30	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	4 ( 1,8)	NE [ NE; NE]	117	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>ULN	27	0	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	4 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	131	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	3 ( 1,8)	NE [ NE; NE]	80	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Kein Tumorrest	79	0	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aca 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG  
 Table 3.4.53 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: Thrombozytopenie  
 Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Seite 3 von 3

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	78	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	2 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	45	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	1 ( 0,6)	NE [ NE; NE]	77	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	3 ( 3,1)	NE [ NE; NE]	54	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	0	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	31	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	1 ( 2,4)	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aca 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.54 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: Erbrechen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	0	NE [ NE; NE]	48	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	38	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	0	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	0	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	0	NE [ NE; NE]	65	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	0	NE [ NE; NE]	66	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	0	NE [ NE; NE]	47	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	0	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	0	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	0	NE [ NE; NE]	67	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	0	NE [ NE; NE]	64	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	0	NE [ NE; NE]	98	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>=65 Jahre	70	0	NE [ NE; NE]	33	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acb 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.54 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: Erbrechen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	0	NE [ NE; NE]	89	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
IV	73	0	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	0	NE [ NE; NE]	125	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	0	NE [ NE; NE]	100	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	0	NE [ NE; NE]	30	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	0	NE [ NE; NE]	117	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>ULN	27	0	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	0	NE [ NE; NE]	131	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	0	NE [ NE; NE]	80	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Kein Tumorrest	79	0	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acb 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.54 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: Erbrechen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	0	NE [ NE; NE]	78	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	0	NE [ NE; NE]	45	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	0	NE [ NE; NE]	77	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	0	NE [ NE; NE]	54	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	0	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	0	NE [ NE; NE]	31	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	0	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acc 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.55 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: Hypertonie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	7 ( 7,6)	NE [ NE; NE]	48	2 ( 4,2)	NE [ NE; NE]	1,78	[0,43; 11,94]	0,4499
NED/CR [IDS]	74	3 ( 4,1)	NE [ NE; NE]	38	6 (15,8)	NE [ NE; NE]	0,23	[0,05; 0,89]	0,0331*
NED/CR [Chemo]	40	3 ( 7,5)	NE [ NE; NE]	20	5 (25,0)	NE [ NE; NE]	0,25	[0,05; 1,03]	0,0553
PR	49	9 (18,4)	NE [ NE; NE]	25	3 (12,0)	NE [ NE; NE]	1,58	[0,47; 7,12]	0,4769
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	14 ( 9,3)	NE [ NE; NE]	65	10 (15,4)	NE [ NE; NE]	0,56	[0,25; 1,30]	0,1702
nicht tBRCAm	105	8 ( 7,6)	NE [ NE; NE]	66	6 ( 9,1)	NE [ NE; NE]	0,81	[0,28; 2,47]	0,7014
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	6 ( 6,7)	NE [ NE; NE]	47	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	3,14	[0,54; 59,23]	0,2297
NED/CR [IDS]	74	4 ( 5,4)	NE [ NE; NE]	32	5 (15,6)	NE [ NE; NE]	0,32	[0,08; 1,22]	0,0941
NED/CR [Chemo]	39	4 (10,3)	NE [ NE; NE]	17	4 (23,5)	NE [ NE; NE]	0,39	[0,09; 1,65]	0,1908
PR	50	8 (16,0)	NE [ NE; NE]	34	5 (14,7)	NE [ NE; NE]	1,04	[0,35; 3,45]	0,9423
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	12 ( 8,2)	NE [ NE; NE]	67	10 (14,9)	NE [ NE; NE]	0,50	[0,22; 1,19]	0,1140
nicht tBRCAm	108	10 ( 9,3)	NE [ NE; NE]	64	6 ( 9,4)	NE [ NE; NE]	0,97	[0,36; 2,85]	0,9499
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	12 ( 6,5)	NE [ NE; NE]	98	12 (12,2)	NE [ NE; NE]	0,49	[0,22; 1,11]	0,0866
>=65 Jahre	70	10 (14,3)	NE [ NE; NE]	33	4 (12,1)	NE [ NE; NE]	1,17	[0,39; 4,28]	0,7847
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acc 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.55 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: Hypertonie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	16 ( 8,8)	NE [ NE; NE]	89	9 (10,1)	NE [ NE; NE]	0,84	[0,38; 1,99]	0,6864
IV	73	6 ( 8,2)	NE [ NE; NE]	42	7 (16,7)	NE [ NE; NE]	0,44	[0,14; 1,33]	0,1451
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	22 ( 9,0)	NE [ NE; NE]	125	16 (12,8)	NE [ NE; NE]	0,66	[0,35; 1,28]	0,2166
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	12 ( 6,3)	NE [ NE; NE]	100	12 (12,0)	NE [ NE; NE]	0,49	[0,22; 1,11]	0,0857
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	9 (14,8)	NE [ NE; NE]	30	4 (13,3)	NE [ NE; NE]	1,10	[0,36; 4,05]	0,8778
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	20 ( 8,8)	NE [ NE; NE]	117	14 (12,0)	NE [ NE; NE]	0,70	[0,36; 1,41]	0,3111
>ULN	27	2 ( 7,4)	NE [ NE; NE]	14	2 (14,3)	NE [ NE; NE]	0,46	[0,06; 3,86]	0,4472
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	22 ( 8,6)	NE [ NE; NE]	131	16 (12,2)	NE [ NE; NE]	0,67	[0,35; 1,30]	0,2282
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	10 ( 6,0)	NE [ NE; NE]	80	7 ( 8,8)	NE [ NE; NE]	0,66	[0,25; 1,82]	0,4101
Kein Tumorrest	79	8 (10,1)	NE [ NE; NE]	43	9 (20,9)	NE [ NE; NE]	0,43	[0,16; 1,14]	0,0882
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acc 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.55 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: Hypertonie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	12 ( 8,2)	NE [ NE; NE]	78	9 (11,5)	NE [ NE; NE]	0,67	[0,28; 1,65]	0,3738
Intervall	99	6 ( 6,1)	NE [ NE; NE]	45	7 (15,6)	NE [ NE; NE]	0,36	[0,12; 1,09]	0,0708
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	14 ( 8,9)	NE [ NE; NE]	77	11 (14,3)	NE [ NE; NE]	0,57	[0,26; 1,29]	0,1731
nicht tBRCAm	97	8 ( 8,2)	NE [ NE; NE]	54	5 ( 9,3)	NE [ NE; NE]	0,88	[0,29; 2,90]	0,8163
Interaktion p-Wert									
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	1 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	4 ( 6,1)	NE [ NE; NE]	31	6 (19,4)	NE [ NE; NE]	0,28	[0,07; 0,97]	0,0450*
Nicht BRCAm	41	4 ( 9,8)	NE [ NE; NE]	22	1 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	2,23	[0,33; 43,61]	0,4402
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acc 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.56 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: Proteinurie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	48	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	38	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	0	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	0	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	65	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	0	NE [ NE; NE]	66	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	0	NE [ NE; NE]	47	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	0	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	1 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	67	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	0	NE [ NE; NE]	64	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	1 ( 0,5)	NE [ NE; NE]	98	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>=65 Jahre	70	0	NE [ NE; NE]	33	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acd 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.56 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: Proteinurie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	1 ( 0,5)	NE [ NE; NE]	89	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
IV	73	0	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	1 ( 0,4)	NE [ NE; NE]	125	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	1 ( 0,5)	NE [ NE; NE]	100	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	0	NE [ NE; NE]	30	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	1 ( 0,4)	NE [ NE; NE]	117	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>ULN	27	0	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	1 ( 0,4)	NE [ NE; NE]	131	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	0	NE [ NE; NE]	80	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Kein Tumorrest	79	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acd 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.56 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: Proteinurie  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	0	NE [ NE; NE]	78	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	45	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	1 ( 0,6)	NE [ NE; NE]	77	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	0	NE [ NE; NE]	54	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	0	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	31	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	0	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acd 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.57 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: Magen-Darm(GI)-Perforationen und Fisteln  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	0	NE [ NE; NE]	48	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	38	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	2 ( 5,0)	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	0	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	65	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	66	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	0	NE [ NE; NE]	47	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	2 ( 5,1)	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	0	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	67	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	1 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	64	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	1 ( 0,5)	NE [ NE; NE]	98	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>=65 Jahre	70	1 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	33	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3ace 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.57 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: Magen-Darm(GI)-Perforationen und Fisteln Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	1 ( 0,5)	NE [ NE; NE]	89	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
IV	73	1 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	2 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	125	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	2 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	100	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	0	NE [ NE; NE]	30	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	2 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	117	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>ULN	27	0	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	2 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	131	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	0	NE [ NE; NE]	80	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Kein Tumorrest	79	2 ( 2,5)	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3ace 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.57 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: Magen-Darm(GI)-Perforationen und Fisteln Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	2 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	78	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	0	NE [ NE; NE]	45	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	1 ( 0,6)	NE [ NE; NE]	77	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	54	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	0	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	0	NE [ NE; NE]	31	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	0	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3ace 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.58 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: Komplikationen der Wundheilung Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	0	NE [ NE; NE]	48	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	38	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	0	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	0	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	0	NE [ NE; NE]	65	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	0	NE [ NE; NE]	66	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	0	NE [ NE; NE]	47	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	0	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	0	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	0	NE [ NE; NE]	67	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	0	NE [ NE; NE]	64	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	0	NE [ NE; NE]	98	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>=65 Jahre	70	0	NE [ NE; NE]	33	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acf 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.58 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: Komplikationen der Wundheilung Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	0	NE [ NE; NE]	89	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
IV	73	0	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	0	NE [ NE; NE]	125	1 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	0	NE [ NE; NE]	100	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	0	NE [ NE; NE]	30	1 ( 3,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	0	NE [ NE; NE]	117	1 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>ULN	27	0	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	0	NE [ NE; NE]	131	1 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	0	NE [ NE; NE]	80	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Kein Tumorrest	79	0	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acf 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.58 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: Komplikationen der Wundheilung  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	0	NE [ NE; NE]	78	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	0	NE [ NE; NE]	45	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	0	NE [ NE; NE]	77	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	0	NE [ NE; NE]	54	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	0	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	0	NE [ NE; NE]	31	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	0	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3acf 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.59 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: Blutungen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	48	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	38	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	0	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	0	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	0	NE [ NE; NE]	65	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	66	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	47	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	0	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	0	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	0	NE [ NE; NE]	67	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	1 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	64	1 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	0	NE [ NE; NE]	98	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>=65 Jahre	70	1 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	33	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttesubae\_v3acg 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.59 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: Blutungen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	1 ( 0,5)	NE [ NE; NE]	89	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
IV	73	0	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									NC
Region									
Europa	245	1 ( 0,4)	NE [ NE; NE]	125	1 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									NC
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	0	NE [ NE; NE]	100	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	1 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	30	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									NC
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	1 ( 0,4)	NE [ NE; NE]	117	1 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>ULN	27	0	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									NC
Histologisches Grading									
High grade	255	1 ( 0,4)	NE [ NE; NE]	131	1 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									NC
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	1 ( 0,6)	NE [ NE; NE]	80	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Kein Tumorrest	79	0	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acg 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.59 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: Blutungen  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	78	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	0	NE [ NE; NE]	45	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									NC
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	1 ( 0,6)	NE [ NE; NE]	77	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	0	NE [ NE; NE]	54	1 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									NC
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	0	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	0	NE [ NE; NE]	31	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	0	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acg 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.60 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: Arterielle Thromboembolie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	48	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	38	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	0	NE [ NE; NE]	20	1 ( 5,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	0	NE [ NE; NE]	25	1 ( 4,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	65	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	0	NE [ NE; NE]	66	2 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	47	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	0	NE [ NE; NE]	17	1 ( 5,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	0	NE [ NE; NE]	34	1 ( 2,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	67	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	0	NE [ NE; NE]	64	2 ( 3,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	1 ( 0,5)	NE [ NE; NE]	98	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>=65 Jahre	70	0	NE [ NE; NE]	33	2 ( 6,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3ach 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.60 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: Arterielle Thromboembolie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	1 ( 0,5)	NE [ NE; NE]	89	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
IV	73	0	NE [ NE; NE]	42	2 ( 4,8)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	1 ( 0,4)	NE [ NE; NE]	125	3 ( 2,4)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	1 ( 0,5)	NE [ NE; NE]	100	2 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	0	NE [ NE; NE]	30	1 ( 3,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	1 ( 0,4)	NE [ NE; NE]	117	3 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>ULN	27	0	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	1 ( 0,4)	NE [ NE; NE]	131	3 ( 2,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	1 ( 0,6)	NE [ NE; NE]	80	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Kein Tumorrest	79	0	NE [ NE; NE]	43	2 ( 4,7)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3ach 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.60 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: Arterielle Thromboembolie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	78	3 ( 3,8)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	0	NE [ NE; NE]	45	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	1 ( 0,6)	NE [ NE; NE]	77	2 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	0	NE [ NE; NE]	54	1 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	0	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	0	NE [ NE; NE]	31	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	0	NE [ NE; NE]	22	1 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3sach 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.61 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: Venöse Thromboembolie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	48	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	38	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	0	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	1 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	65	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	66	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	47	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	1 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	0	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	0	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	67	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	1 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	64	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	2 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	98	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>=65 Jahre	70	0	NE [ NE; NE]	33	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aci 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.61 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: Venöse Thromboembolie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	1 ( 0,5)	NE [ NE; NE]	89	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
IV	73	1 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	2 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	125	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	1 ( 0,5)	NE [ NE; NE]	100	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	1 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	30	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	2 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	117	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>ULN	27	0	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	2 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	131	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	2 ( 1,2)	NE [ NE; NE]	80	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Kein Tumorrest	79	0	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aci 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.61 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: Venöse Thromboembolie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	78	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	45	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	2 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	77	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	0	NE [ NE; NE]	54	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	1 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	31	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	0	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3aci 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.62 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: Nicht-GI-Fisteln Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	0	NE [ NE; NE]	48	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	38	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
NED/CR [Chemo]	40	0	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
PR	49	0	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	0	NE [ NE; NE]	65	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
nicht tBRCAm	105	0	NE [ NE; NE]	66	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	0	NE [ NE; NE]	47	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
NED/CR [IDS]	74	0	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
NED/CR [Chemo]	39	0	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
PR	50	0	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	0	NE [ NE; NE]	67	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
nicht tBRCAm	108	0	NE [ NE; NE]	64	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	0	NE [ NE; NE]	98	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
>=65 Jahre	70	0	NE [ NE; NE]	33	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acj 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.62 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: Nicht-GI-Fisteln Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	0	NE [ NE; NE]	89	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
IV	73	0	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	0	NE [ NE; NE]	125	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	0	NE [ NE; NE]	100	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	0	NE [ NE; NE]	30	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	0	NE [ NE; NE]	117	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
>ULN	27	0	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	0	NE [ NE; NE]	131	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	0	NE [ NE; NE]	80	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Kein Tumorrest	79	0	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acj 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.62 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: Nicht-GI-Fisteln  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	0	NE [ NE; NE]	78	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	0	NE [ NE; NE]	45	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	0	NE [ NE; NE]	77	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	0	NE [ NE; NE]	54	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	0	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	0	NE [ NE; NE]	31	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	0	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3ack 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.63 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: MDS/AML  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	48	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	1 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	38	1 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	0	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	0	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	65	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	66	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	47	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	1 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	32	1 ( 3,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	0	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	0	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	67	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	1 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	64	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	2 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	98	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>=65 Jahre	70	0	NE [ NE; NE]	33	1 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3ack 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.63 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: MDS/AML Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	2 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	89	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
IV	73	0	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	2 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	125	1 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	0	NE [ NE; NE]	100	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	2 ( 3,3)	NE [ NE; NE]	30	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	2 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	117	1 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>ULN	27	0	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	2 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	131	1 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	2 ( 1,2)	NE [ NE; NE]	80	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Kein Tumorrest	79	0	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3ack 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.63 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: MDS/AML Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	78	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	45	1 ( 2,2)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	1 ( 0,6)	NE [ NE; NE]	77	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	54	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	1 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	0	NE [ NE; NE]	31	1 ( 3,2)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	0	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3ack 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.64 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: Myelodysplastisches Syndrom und Akute myeloische Leukämie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>1st line treatment outcome (IVRS)</b>									
NED [PDS]	92	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	48	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	1 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	38	1 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	0	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	0	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)</b>									
tBRCAm	150	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	65	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	105	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	66	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>1st line treatment outcome (eCRF)</b>									
NED [PDS]	89	1 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	47	1 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	1 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	32	1 ( 3,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	0	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	0	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)</b>									
tBRCAm	147	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	67	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	108	1 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	64	1 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Alter [Jahre]</b>									
<65 Jahre	185	2 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	98	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>=65 Jahre	70	0	NE [ NE; NE]	33	1 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acl 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.64 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: Myelodysplastisches Syndrom und Akute myeloische Leukämie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	2 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	89	2 ( 2,2)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
IV	73	0	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Region</b>									
Europa	245	2 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	125	2 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	0	NE [ NE; NE]	100	2 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	2 ( 3,3)	NE [ NE; NE]	30	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	2 ( 0,9)	NE [ NE; NE]	117	2 ( 1,7)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
>ULN	27	0	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	2 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	131	2 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	2 ( 1,2)	NE [ NE; NE]	80	2 ( 2,5)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Kein Tumorrest	79	0	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acl 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.64 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: Myelodysplastisches Syndrom und Akute myeloische Leukämie Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	1 ( 0,7)	NE [ NE; NE]	78	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	45	1 ( 2,2)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	1 ( 0,6)	NE [ NE; NE]	77	2 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	54	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCA-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	1 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	0	NE [ NE; NE]	31	1 ( 3,2)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	0	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acl 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.65 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: Sekundäre Neubildungen Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	2 ( 2,2)	NE [ NE; NE]	48	2 ( 4,2)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	6 ( 8,1)	NE [ NE; NE]	38	1 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	40	2 ( 5,0)	NE [ NE; NE]	20	1 ( 5,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	49	0	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	8 ( 5,3)	NE [ NE; NE]	65	3 ( 4,6)	NE [ NE; NE]	1,13	[0,33; 5,14]	0,8605
nicht tBRCAm	105	2 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	66	1 ( 1,5)	NE [ NE; NE]	1,11	[0,11; 23,95]	0,9309
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	3 ( 3,4)	NE [ NE; NE]	47	2 ( 4,3)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [IDS]	74	6 ( 8,1)	NE [ NE; NE]	32	1 ( 3,1)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
NED/CR [Chemo]	39	1 ( 2,6)	NE [ NE; NE]	17	1 ( 5,9)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
PR	50	0	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	8 ( 5,4)	NE [ NE; NE]	67	3 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	1,16	[0,34; 5,31]	0,8210
nicht tBRCAm	108	2 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	64	1 ( 1,6)	NE [ NE; NE]	1,06	[0,10; 22,92]	0,9596
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	9 ( 4,9)	NE [ NE; NE]	98	2 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	2,23	[0,57; 14,65]	0,2682
>=65 Jahre	70	1 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	33	2 ( 6,1)	NE [ NE; NE]	0,21	[0,01; 2,24]	0,1914
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
 [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
 root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acm 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.65 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: Sekundäre Neubildungen Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>FIGO Stadium</b>									
III	182	7 ( 3,8)	NE [ NE; NE]	89	4 ( 4,5)	NE [ NE; NE]	0,78	[ 0,23; 2,97]	0,6912
IV	73	3 ( 4,1)	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>Region</b>									
Europa	245	10 ( 4,1)	NE [ NE; NE]	125	4 ( 3,2)	NE [ NE; NE]	1,18	[ 0,39; 4,29]	0,7814
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>ECOG-PS-Status</b>									
(0) Normale Aktivität	190	4 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	100	4 ( 4,0)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	6 ( 9,8)	NE [ NE; NE]	30	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>Baseline CA-125-Wert</b>									
<=ULN	228	10 ( 4,4)	NE [ NE; NE]	117	4 ( 3,4)	NE [ NE; NE]	1,18	[ 0,39; 4,30]	0,7803
>ULN	27	0	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>Histologisches Grading</b>									
High grade	255	10 ( 3,9)	NE [ NE; NE]	131	4 ( 3,1)	NE [ NE; NE]	1,19	[ 0,40; 4,34]	0,7668
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP</b>									
Tumorrest	166	9 ( 5,4)	NE [ NE; NE]	80	3 ( 3,8)	NE [ NE; NE]	1,36	[ 0,40; 6,13]	0,6380
Kein Tumorrest	79	1 ( 1,3)	NE [ NE; NE]	43	1 ( 2,3)	NE [ NE; NE]	0,48	[ 0,02; 12,07]	0,6055
Interaktion p-Wert									
0,5081									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acm 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.65 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: Sekundäre Neubildungen Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
<b>Zeitpunkt der Debulking-Operation</b>									
Primär	146	4 ( 2,7)	NE [ NE; NE]	78	3 ( 3,8)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	6 ( 6,1)	NE [ NE; NE]	45	1 ( 2,2)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>Myriad tBRCA-Status</b>									
tBRCAm	158	8 ( 5,1)	NE [ NE; NE]	77	4 ( 5,2)	NE [ NE; NE]	0,93	[ 0,29; 3,50]	0,9119
nicht tBRCAm	97	2 ( 2,1)	NE [ NE; NE]	54	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									
<b>sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status</b>									
sBRCAm	22	2 ( 9,1)	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	2 ( 3,0)	NE [ NE; NE]	31	1 ( 3,2)	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	0	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
NC									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable. [a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached. [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib. root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acm 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 3

Table 3.4.66 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: Pneumonitis  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
1st line treatment outcome (IVRS)									
NED [PDS]	92	0	NE [ NE; NE]	48	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
NED/CR [IDS]	74	1 ( 1,4)	NE [ NE; NE]	38	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
NED/CR [Chemo]	40	0	NE [ NE; NE]	20	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
PR	49	1 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	25	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (IVRS)									
tBRCAm	150	0	NE [ NE; NE]	65	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
nicht tBRCAm	105	2 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	66	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Interaktion p-Wert									
1st line treatment outcome (eCRF)									
NED [PDS]	89	0	NE [ NE; NE]	47	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
NED/CR [IDS]	74	2 ( 2,7)	NE [ NE; NE]	32	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
NED/CR [Chemo]	39	0	NE [ NE; NE]	17	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
PR	50	0	NE [ NE; NE]	34	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Interaktion p-Wert									
Screening tBRCA Mutationsstatus (eCRF)									
tBRCAm	147	0	NE [ NE; NE]	67	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
nicht tBRCAm	108	2 ( 1,9)	NE [ NE; NE]	64	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Interaktion p-Wert									
Alter [Jahre]									
<65 Jahre	185	0	NE [ NE; NE]	98	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
>=65 Jahre	70	2 ( 2,9)	NE [ NE; NE]	33	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acn 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 2 von 3

Table 3.4.66 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: Pneumonitis  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
FIGO Stadium									
III	182	2 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	89	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
IV	73	0	NE [ NE; NE]	42	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Interaktion p-Wert									
Region									
Europa	245	2 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	125	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Japan	10	0	NE [ NE; NE]	6	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Interaktion p-Wert									
ECOG-PS-Status									
(0) Normale Aktivität	190	2 ( 1,1)	NE [ NE; NE]	100	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
(1) Eingeschränkte Aktivität	61	0	NE [ NE; NE]	30	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Interaktion p-Wert									
Baseline CA-125-Wert									
<=ULN	228	1 ( 0,4)	NE [ NE; NE]	117	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
>ULN	27	1 ( 3,7)	NE [ NE; NE]	14	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Interaktion p-Wert									
Histologisches Grading									
High grade	255	2 ( 0,8)	NE [ NE; NE]	131	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Interaktion p-Wert									
Makroskopische Resterkrankung nach Debulking OP									
Tumorrest	166	2 ( 1,2)	NE [ NE; NE]	80	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Kein Tumorrest	79	0	NE [ NE; NE]	43	0	NE [ NE; NE]	NC [NC]		NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.  
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.  
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.  
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acn 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 3 von 3

Table 3.4.66 PAOLA1: Summary of subgroup analysis of Schwerwiegende UE: Pneumonitis  
Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020

Subgruppen	Olaparib + bevacizumab (N=255)			Placebo + bevacizumab (N=131)			Hazard Ratio [b]	[95%-KI] [b]	2-seitiger p-Wert [b]
	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]	Anzahl (%) der Patienten mit		Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a]			
	n	Ereignis		n	Ereignis				
Zeitpunkt der Debulking-Operation									
Primär	146	0	NE [ NE; NE]	78	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Intervall	99	2 ( 2,0)	NE [ NE; NE]	45	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
Myriad tBRCA-Status									
tBRCAm	158	1 ( 0,6)	NE [ NE; NE]	77	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
nicht tBRCAm	97	1 ( 1,0)	NE [ NE; NE]	54	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									
sBRCAm-Status mittels Myriad tBRCA-Status und gBRCA-Status									
sBRCAm	22	0	NE [ NE; NE]	7	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
gBRCAm	66	0	NE [ NE; NE]	31	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Nicht BRCAm	41	1 ( 2,4)	NE [ NE; NE]	22	0	NE [ NE; NE]	NC	[NC]	NC
Interaktion p-Wert									

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 22.0. NC = not calculable.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. \* p-value <0.05. HR <1 favours olaparib.

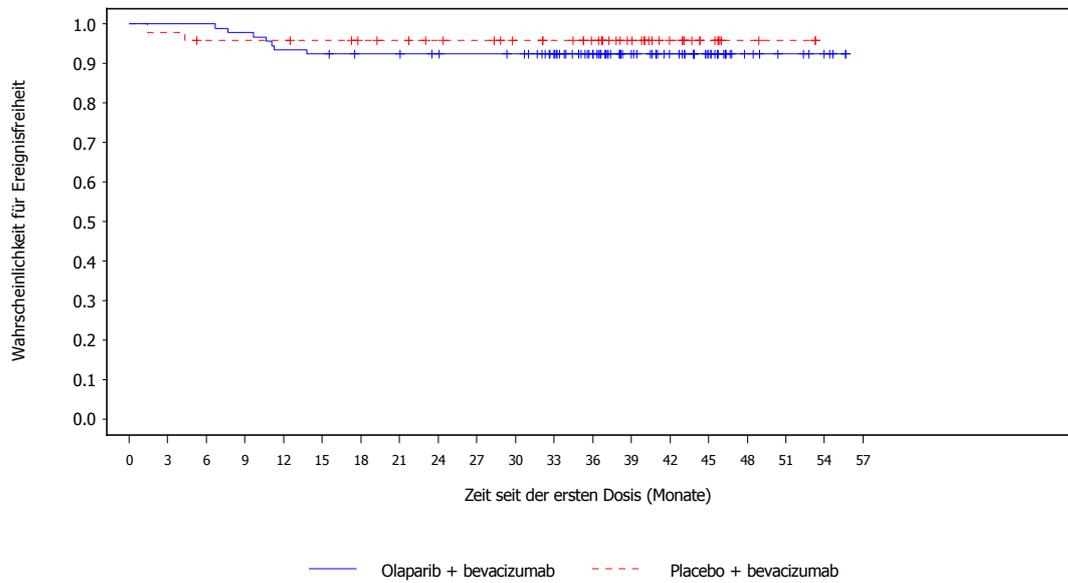
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3acn 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.5.33 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Schwerwiegende UE: Hypertonie for 1st line treatment outcome (IVRS)=NED [PDS] Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

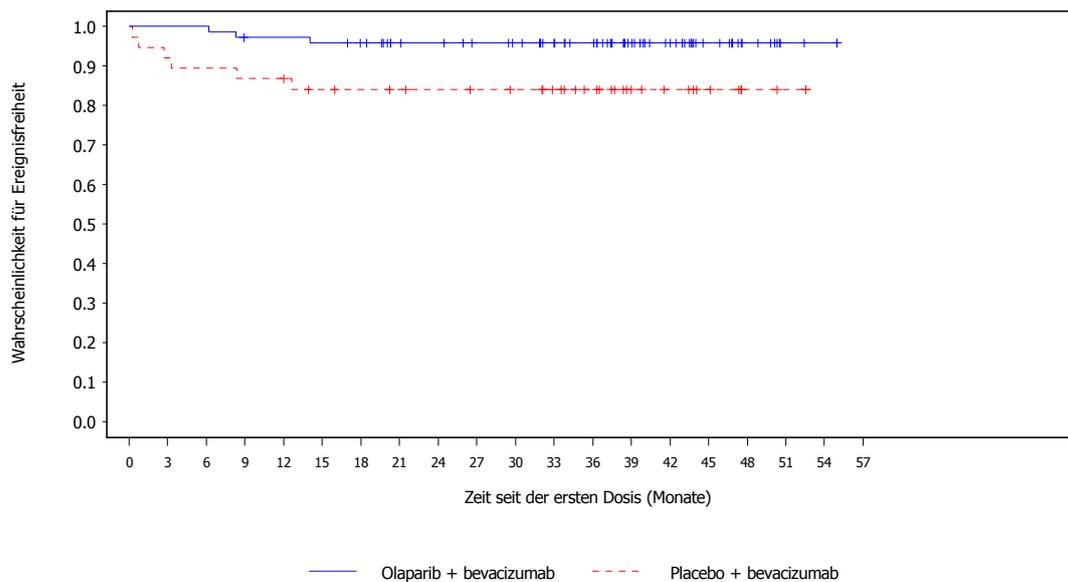
92	92	92	90	86	85	83	83	81	80	79	72	59	42	33	23	9	6	3	0	Olaparib + bevacizumab
48	47	45	45	45	44	42	41	39	38	35	33	29	21	13	7	2	1	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3bbg 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.5.34 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Schwerwiegende UE: Hypertonie for 1st line treatment outcome (IVRS)=NED/CR [IDS] Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

74	74	74	71	71	70	68	62	61	58	56	51	46	34	27	16	8	2	1	0	Olaparib + bevacizumab
38	35	34	33	32	30	29	28	27	26	25	22	18	11	9	6	2	1	0	0	Placebo + bevacizumab

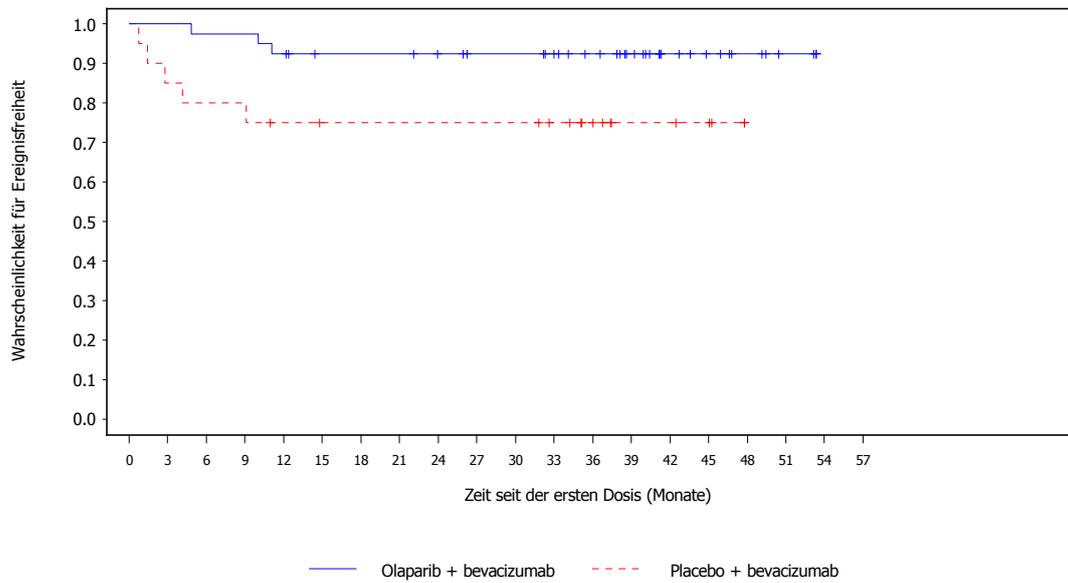
root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3bbh 25NOV2020:11:06 kvbv306

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

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.5.35 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Schwerwiegende UE: Hypertonie for 1st line treatment outcome (IVRS)=NED/CR [Chemo] Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

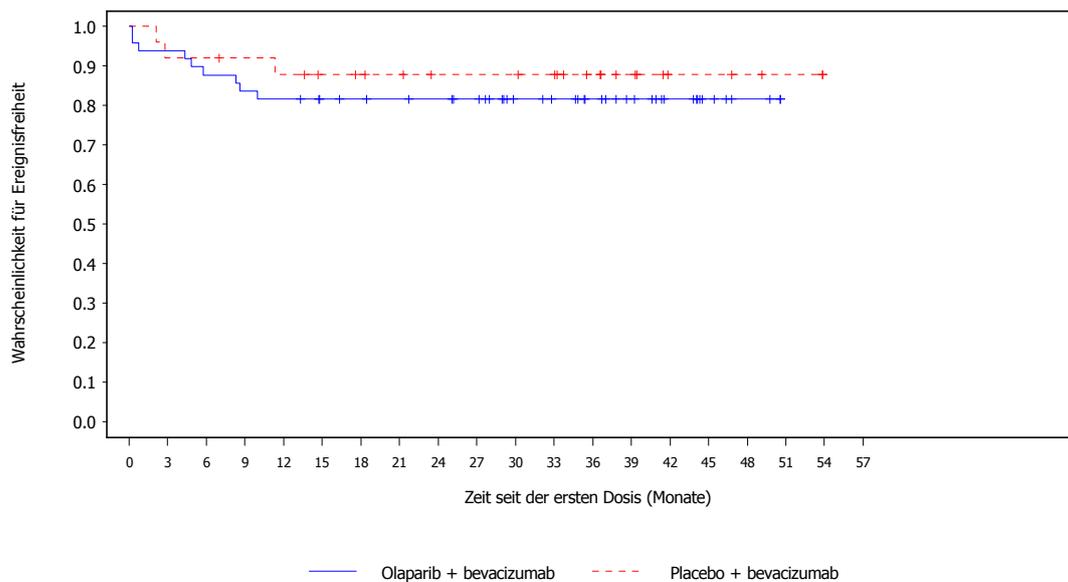
40	40	39	39	37	34	34	34	32	30	30	27	24	19	11	8	5	2	0	0	Olaparib + bevacizumab
20	17	16	16	14	13	13	13	13	13	13	11	8	4	4	3	0	0	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3bbi 25NOV2020:11:06 kvbv306

Olaparib PAOLA1, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Figure 3.5.36 PAOLA1: Kaplan-Meier plot of Schwerwiegende UE: Hypertonie for 1st line treatment outcome (IVRS)=PR Safety Analysis Set, HRD[42] positive, DCO 22MAR2020



Anzahl an Patientinnen unter Risiko:

49	46	43	41	40	37	36	35	34	32	25	23	19	15	10	5	2	0	0	0	Olaparib + bevacizumab
25	23	23	22	21	19	18	17	15	15	15	14	10	7	3	3	2	1	0	0	Placebo + bevacizumab

root/cdar/d081/\_iemt/ar/iemt\_payer\_paola\_germany\_s2/tlf/prod/program/ttesubae\_v3.sas gttsubae\_v3bbj 25NOV2020:11:06 kvbv306